

مركز تعريب العلوم الصحية

ACMLS ـ الكويت

المفاهيم الأساسية في علم الأدوية

تأليف : د. جانيت ل. سترينجر

ترجمة : د. عادل نوفل

سلسلة المناهج الطبية العربية

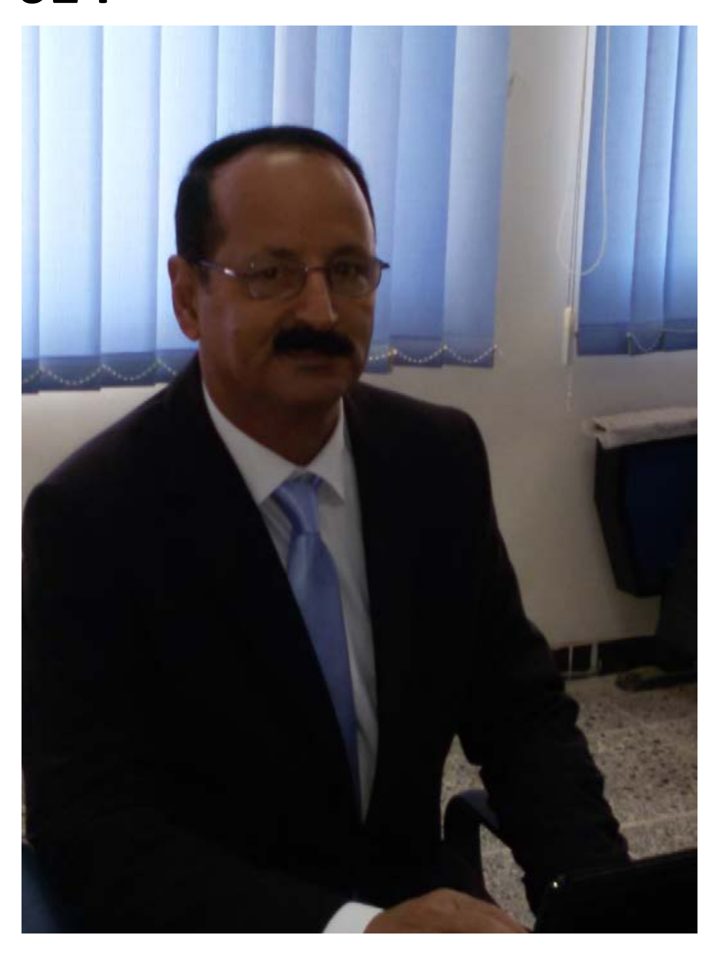
مع تحيات د. سلام حسين الهلالي

salamalhelali@yahoo.com

https://www.facebook.com/salam.alhelali

https://www.researchgate.net/profile/Salam_Alhelali?ev=hdr_xprf

07807137614



مركز تعريب العلوم الصحية

ACMLS - الكويت



المفاهيم الأساسية في علم الأدوية

تأليف

د. جانيت ل. سترينجر

ترجمة

د. عادل نوفل

مراجعة

مركز تعريب العلوم الصحية

سلسلة المناهج الطبية العربية

(ح) مـركـز تعـريـب العلـوم الصحيـة ، 2002م
فهرسة مكتبة الكويت الوطنية أثناء النشر
سترينجر ، جانيت ل .
المفاهيم الأساسية في علم الأدوية = Basic Concepts in Pharmacology
تأليف : جانيت ل . سترينجر ؛ ترجمـة : عـادل نوفـل
مراجعة : مركز تعريب العلوم الصحية تقديم : عبدالرحمن عبدالله العوضي
ـ ط الأولى .ـ
الكويت : مركـز تعريب العلـوم الصحيـة ، 2002م .
362 ص ، ايض ، صور مجهرية ؛ 17x 24 سم . (المناهج الطبية ، 57)
البيليوجرافيا : ص ص ردمك : 4- 20-31-99906
1. علم العقاقير . 2 . الأدوية 3 . الصيدلة 4 . الكيمياء الصيدلانية
أ . نوفل عادل . ب . مـركـز تعـريـب العلـوم الصحيـة (ناشر)
ج . السلسلة
ديوي ٦١٥

ردمك : ٠- ١٩- ٣١ - ٩٩٩٠٦
ISBN: 99906-31-19-0
رقم الإيداع : ٠٠٠٢٧ / ٢٠٠٢
Depository Number : 2002/00027

الطبعة الأولى 2002

ص.ب 5225 الصفاة - رمز بريدي 13053- دولة الكويت
تلفون : 5338610/1/2 (965)+ فاكس : 5338618/9 (965)+
البريد الإلكتروني: acmls@acmls.org


بسم الله الرحمن الرحيم

المحتويات

تقديم الأمين العام
لمركز تعريب العلوم الصحية

المفاهيم الأساسية في علم الأدوية (الفارماكولوجيا): إن دليل نجدة الطالب ليس كتاب مراجعة تقليدي لعلم الأدوية. إنه كتاب يُساعدك في تنظيم شروعك دراسة المئات من الأدوية المشمولة في الأصناف الدوائية هذه الأيام. ومن المأمول إن استعمال هذا الكتاب سيُقَلّل إلى الحد الأدنى الكَرَب الناتج من التفكير في حفظ كل هذه الأدوية. لقد أوضح المسح الذي أجريناه حول الطبعة الأولى من هذا الكتاب إن عدد الأدوية التي يجدها الطلاب في أي صنف دوائي هو عدد كبير جداً. وهذا الخوف يسبب للعديد من الطلاب فقدان التركيز على الجزء الأكثر أهمية من علم الأدوية ـ المفاهيم.

ولأن هذا الكتاب ليس بكتاب مراجعة، فلم تتم تغطية أي أو كل دواء متوافر حالياً. وبدلاً من ذلك، حاولت المؤلفة توفير طريقة لتنظيم وتكثيف مقدار المادة التي تلزم لأن تُحفظ. ووجهت الانتباه في كل مجموعة من الأدوية إلى الطرق الفعالة لتحديد المعلومات الأكثر أهمية ودراستها. إضافة لذلك، فقد ثم شرح بعض المفاهيم والتعاريف.

لقد تمَّ تنظيم هذا الكتاب بحيث يستطيع القارئ أن يقرأ الأشياء ذات الأهمية الخاصة ويقرر فيما إذا كان سيقرأ أو لا يقرأ الوصف الأكثر تفصيلاً.

إن المعلومات في هذه الأُطر هي المفتاح. فإذا عرفت المعلومات في الإطار، انتقل إلى الإطار التالي. وإذا لم تعرف المعلومات، اقرأ النص الذي يليه.

وبمجرد أنك فهمت المادة، فلا تحتاج لإضاعة الزمن مع الشرح. ويُساعدك هذا الكتاب في تنظيم دراستك وتجنّب تبديد أية ساعات إضافية على معلومات تفصيلية أقل أهمية، وهكذا عليك أن تقترب من هذا الكتاب بالطريق نفسه.

تظهر أسماء بعض الأدوية ببنط أسود. ويبدو أن أسماء هذه الأدوية هي الأكثر أهمية لأن تُعْرَف، رغم أن الاختيار كان عشوائياً إلى حد ما. وإذا كان لديك

الزمن والطاقة لتعلّم ثلاثة أسماء فقط في أي صنف دوائي معيَّن، فتعلَّم الأدوية التي تظهر أسماءها بأحرف كبيرة. ولأنه يُفترض من الطلاب معرفة الأسماء الجَنيِسَة (Generic names) للأدوية فقط، فقد استعملت الأسماء الجَنَيسَة فقط في هذا الكتاب. أما الأسماء التجارية (Trade names) فقد أُعطيت في الفهرس (Index).

نرجو أن يضيف هذا الكتاب جديداً لصرح تعريب العلوم الطبية، وأن يكون مفيداً لمن يقرأه من الطلاب والأطباء.

والله ولي التوفيق،،،

الدكتور عبد الرحمن عبدالله العوضي
الأمين العام
لمركز تعريب العلوم الصحية

المترجـــم

الدكتور عادل شحاذي نوفل ـ مواليد 1946 (سوريا).

* أستاذ الكيمياء الصيدلية والمراقبة الدوائية ـ كلية الصيدلة بجامعة دمشق منذ عام 1987.
* عميد كلية الصيدلة بجامعة دمشق منذ عام 1995.
* الأمين العام للجمعية العلمية لكليات الصيدلة في الوطن العربي منذ عام 1996.
* رئيس تحرير المجلة العربية للعلوم الصيدلية منذ عام 1997.

الشهادات:

* إجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية ـ جامعة دمشق 1970.
* شهادة الدراسات العليا (C.E.S) في الكيمياء الصيدلية ـ فرنسا 1974.
* شهادة الدراسات العليا (C.E.S) في الكيمياء الحيوية العامة ـ فرنسا 1975.
* شهادة الدراسات العليا (C.E.S) في علم المناعة ـ فرنسا 1976.
* شهادة الدراسات في الفارماكولوجيا الدينمية ـ فرنسا 1976.
* دكتوراه دولة في العلوم الصيدلية ـ فرنسا 1977.

الأعمال الكتابية

* تأليف كتاب: الكيمياء الصيدلية؛ النظري والعملي ـ جامعة دمشق.
* تأليف كتاب بالمشاركة: الكيمياء العضوية ـ كلية الصيدلة ـ جامعة دمشق.
* ترجمة كتاب: «إدارة الإمداد بالأدوية» ـ المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط ـ القاهرة.
* التأليف: بالمشاركة للمعجم الصيدلي الموحد ـ المكتب الإقليمي لمنظمة الصحة العالمية لشرق المتوسط (القاهرة) والجمعية العلمية لكليات الصيدلة في الوطن العربي.
* التدقيق العلمي والإشراف العام للكتاب:

«الأشكال الصيدلانية الجُرعية ونُظم إيتاء الدواء» ـ الجمعية العلمية لكليات الصيدلة في الوطن العربي والمركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر ـ دمشق: صدر عام 2001.

الفصل الأول

من أين نبدأ

ربما لا تستطيع تَعلُّم كل شيء حول كل دواء متوافر. ورغم أن الكثير من طلاب علم الأدوية (الفارماكولوجيا: Pharmacology) قادرين على حفظ مقدار لا يصدَّق من المعلومات المفيدة وغير المفيدة، إلا أنه يوجد حدّ لما يستطيع تَعلُّمه حتى أفضل الطلاب. لذلك، يتوجب عليك محاولة تنظيم المادة بطريقة تُقلل مقدار المعلومات التي عليك حفظها إلى الحد الأدنى. وتحتاج لأن تحصل على معظم النجاح في عملك، أو تَعلُّم معظم الحقائق في كل ساعة مستهلكة من الزمن. وهذا يعني عادة تصنيف الأدوية في مجموعات وصنع ترابطات بينها.

سوف يتم إدخال أدوية جديدة خلال زمن حياتك وحتى أثناء تدريبك، ولهذا فمن الضروري تطوير هيكل مَرِن للمعلومات الدوائية.

الأسلوب الأمثل هو تَعلُّم الأدوية حسب صنفها.

إذا كنت تعرف مُمَيِّزات مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (Angiotensin-converting enzyme inhibitors) (الفصل 12)، على سبيل المثال، وعندما يُدخَل واحد جديد فسوف يكون لديك هيكل للمقارنة.

يحاول الكثير من الطلاب حفظ كل شيء حول الدواء ويَصِلون لتذكُّر معظم الحقائق العادية ونسيان الأكثر أهمية. فكثيراً ما يكون من الصعب جداً، من وجهة نظر الطلاب، معرفة ما هي الأولوية وما يمكن تخطِّيْه. ولا تساعد الكتب المدرسية عادة في إرشاد الطلاب في صنع هذه القرارات بسبب الطريقة التي نُظمت بها. فهي تُعطي معلومات عامة حول الفيزيولوجيا المَرَضيَّة (Pathophysiology)أو صنف الدواء، متبوعة بتفاصيل حول كل عامل إفرادي (Individual agent) في الصنف. وهذه طريقة كفيئة كي تكون مجتهداً (ضليعاً)، وهي مفيدة جداً عندما تحتاج أن تعود وتبحث عن تفصيل حول الدواء. ومع ذلك، ليست مفيدة للطالب المبتدئ الذي

يجب أن يبدأ من نقطة الانطلاق ليتَعلُّم المعلومات. وبغية مساعدتك في تقرير ما هي المعلومات الأكثر أهمية، فقد طوَّرتُ فارز تفاصيل المعلومات.

فارز تفاصيل المعلومات: الشامل (Trivia Sorter: Generic):

1 - آلية الفعل لصنف الدواء.

2 - الخواص الحركية (Kinetic)، أو التأثيرات الجانبية الرئيسية، أو الأفعال الرئيسية الشائعة لكل الأدوية في هذا الصنف.

3 - هل الدواء (أو الأدوية) هو دواء الاختيار (Drug of choice) لبعض الاضطرابات أو الأعراض (Symptoms)؟

4 - تَعرُّف الاسم ـ ما هي الأدوية في هذا الصنف؟

5 - الملامح الفريدة حول الأدوية الفردية في هذا الصنف.

6 - هل يوجد أية تأثيرات جانبية (نادرة أم لا) قد تكون مميتة (Fatal)؟

7 - التآثرات الدوائية (Drug interactions).

8 - الأفعال أو التأثيرات الجانبية النادرة الشائعة لكل الأدوية في الصنف.

9 - الأفعال أو التأثيرات الجانبية للأدوية الفردية في الصنف.

10- النسبة المئوية للدواء المُسْتَقْلَب (Metabolized) مقابل الإفراغ الكلوي.

11- عُمر النِّصف (Half- life) لكل دواء في الصنف.

12- الإمساخ (Teratogenicity) لكل دواء في الصنف.

13- بنية كل دواء في الصنف.

سوف لن يعمل فارز تفاصيل المعلومات الشامل هذا لكل أصناف الأدوية. لذلك، سوف أدُل ولكل صنف، على الطريقة التي نَظَّمتُ بها استهلالي على الأدوية في تلك المجموعة. فمثلاً، آلية فعل الأدوية المضَادّة للصرَع (Antiepileptics) غير واضحة، لذلك فسوف تتخطّى البند رقم 1- وتذهب إلى البند رقم 2- صُنِّفَت وجُمعت العوامل المضَادّة لاضطراب النَظْم (Antiarrhythmic agents) حسب آليات فعلها، وبذلك يجب أن تكون تَعلّمت البند رقم 1.

يمكنك تحديد مستوى معلوماتك التفصيلية. و أودّ أن أقترح على الأقل من خلال البند رقم 6. لقد صُمِّمَ هذا الكتاب ليساعدك خلال الست طبقات الأولى من المادة. وسوف تحتاج استشارة كتابك المدرسي المفضّل إذا كان لديك الوقت والميلان (Inclination) لتَعلُّم تفاصيل أكثر.

ولأن دواء الاختيار كثيراً ما تكون معرفته هامة جداً، فقد ضُمِّنَت هذه الأدوية في الإطارات (Boxes) التي تظهر ضمن الكتاب. و مع ذلك، فهذه تخضع للتبدّل، لذا يجب عليك التأكد أن الدواء لا يزال دواء الاختيار أثناء الدَرْس (Calss) أو من خلال كتابك المدرسي. ومن المهم معرفة التأثيرات الجانبية المميتة، حتى إذا كانت نادرة، من أجل سلامة المرضى. وسوف أحاول توجيه الانتباه لبعضها، ولكن الأخرى قد تظهر في الدَرْس أو في كتابك المدرسي. وإذا كان الأمر كذلك، اصنع نوته (أُملية Note) لتدرسها.

إن تعرُّف الاسم شيء مختلف قليلاً. فمن خبرتي الذاتية ومن خبرة طلاب طب كثيرون، عادة ما يتم تخطِّي المسائل حول الأدوية غير المألوفة أو التي يتم الإجابة عليها بشكل غير صحيح. ومع ذلك، إذا كان صنف الدواء مُستعرَفاً (Identified)، يصبح السؤال بسيطاً. أُوصي الطلاب الذين لديهم قلق حول تمييز اسم الدواء أن يصنعوا بطاقات تأشير (Flash cards) (أو قوائم) يوضع فيها فقط اسم الدواء على جانب واحد وصنف الدواء على الجانب الآخر. وتَخطَّى السهل منها. وامتحن نفسك أثناء الإفطار أو أثناء الاستراحات بين الدروس.

وحالما تتعلَّم الأدوية احذفها من قائمتك أو انزع البطاقة من مُكدَّسة البطاقات. وعَرضياً، ضع هذه الأسماء مرة أخرى وراجعها كلها معاً. وإذا ما تلقيت عدداً أقلَّ من الأسئلة أثناء الامتحان أو في مجالس الفحص، أو كان عليك النظر إلى دواء ناقص بعد جولات، فإن الدقائق القليلة التي يستغرقها ذلك سوف يستحقها.

القسـم الأول

مـبادئ عـامـة

الفصل الثاني: نظرية المُستَقْبِلَة.

الفصل الثالث: الامتصاص، التوزع، والتصفية.

الفصل الرابع: الحرائك الدوائية.

الفصل الخامس: استقلاب الدواء والإطراح الكلوي.

الفصل الثاني

نظرية المُستَقْبِلَة (Receptor theory)

النواهِض

النجاعة والفاعلية

المَنْسَب العلاجي

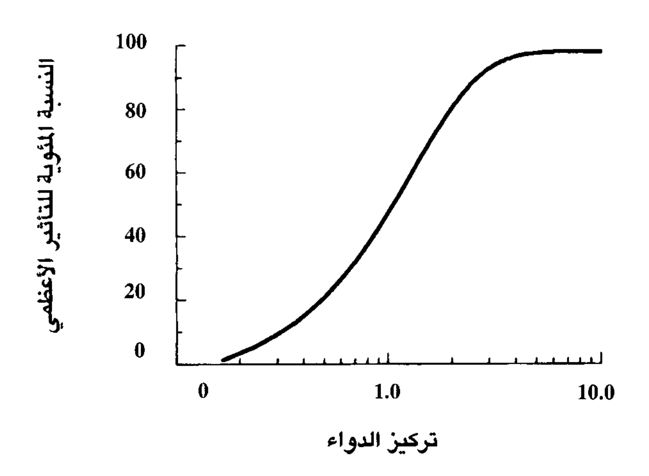
المُناهِضَات (الضوادّ)

النواهِض العَكسيَّة

النواهِض (Agonists):

إن مُستَقْبِلَة (Receptor) الدواء هي جُزيء كِبرَوي (Macromolecule) (ضخم) هدفي متخصص يربط الدواء ويتواسط فعله (تأثيره) الفارماكولوجي. وقد تكون هذه المُستقبِلات إنزيمات (Enzymes)، أو أحماض نووية (Nucleic)، أو بروتينات مرتبطة بالغشاء مُتَخصِّصة. ويؤدي تشكيل مركب الدواء ـ المُستَقْبِلَة (Drug-receptor) لاستجابة بيولوجية. ويتناسب مقدار الاستجابة مع عدد مركبات الدواء ـ المُستَقْبِلَة. إن الطريقة الشائعة لتقديم العلاقة بين تركيز الدواء (Concentration) والاستجابة البيولوجية هي بمنحنى الاستجابة بدلالة التركيز (أو الجرعة) [Concentration (or-dose) response curve] (الشكل 2-1). سوف ترى في الكثير من الكتب المدرسية منحنيات الاستجابة بدلالة الجرعة ومنحنيات الاستجابة بدلالة التركيز كليهما. وسوف أُظهِر منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز في هذا الفصل، لأن التأثير البيولوجي متعلِّق بشكل وثيق بتركيز البلازما (Plasma) أكثر من تعلقه بالجرعة.

النَاهِض (Agonist) مركب يرتبط مع المُستَقْبِلَة (Receptors) ويُنتج الاستجابة البيولوجية (Biological response).



(الشكل 2-1): في منحنى الاستجابة بدلالة التركيز، أُختُط تركيز الدواء مقابل النسبة المئوية (٪) للتأثير الأعظمي. لاحظ أن تركيز الدواء قد أُخْتُطَّ بالسُلَّم اللوغاريتمي (Log scale). وفي هذا المخطط الدواء هو ناهِض كامل (Full agonist) ـ يصل التأثير إلى 100 ٪ من الحد الأعظمي الممكن.

قد يكون الناهِض دواءً أو لَجين داخلي المنشأ (Endogenous ligand) للمُستَقْبِلَة. وإن زيادة تراكيز الناهِض سوف تزيد الاستجابة البيولوجية حتى لا تتبقى مُستقبِلات للناهض كي يرتبط بها أو حتى الوصول للاستجابة العُظمى.

يُنتج الناهِض الجزئي (Partial agonist) استجابة بيولوجية ولكن لايستطيع إنتاج 100 ٪ من الاستجابة البيولوجية حتى بالتراكيز العالية جداً.

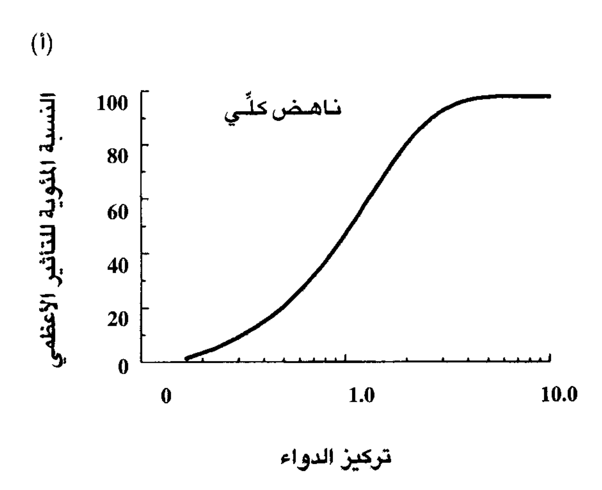
وقد قُورنت النواهِض الجزئية بالنواهِض «الكلية» (الشكل 2-2).

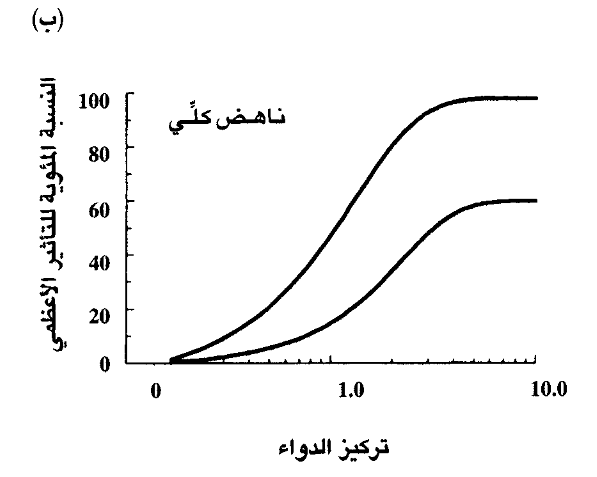
النَّجَاعة والفاعلية (Efficacy and potency):

النَّجَاعة والفاعلية مصطلحان كثيراً ما يخلط الطلاب بينهما. ويُستعمل هذان المصطلحين للمقارنات بين الأدوية.

النَجاعة (Efficacy) هي الاستجابة العُظمى التي يستطيع إنتاجها أي دواء.
والفاعلية (Potency) هي قياس للجرعة اللازمة لإنتاج أية استجابة.

على سبيل المثال، يُنتج أحد الأدوية (دواء «أ») استئصال تام للتقلّصات البُطَينيَّة المُبتَسرة (Premature ventricular contractions;PVCs) بجرعة 10 ملج (Milligram)، ويُنتج دواء ثاني (دواء «ب») استئصال تام للتقلصات البُطَينيَّة المُبتَسرة (PVCs) بجرعة 20 ملج. لذلك، يمتلك كلا الدوائين نفس النجاعة.





(الشكل 2-2): في (أ)، يظهر منحنى الاستجابة بدلالة التركيز (Concentration-response) لناهِض كامل. ويستطيع الدواء إنتاج تأثير أعظمي. في (ب)، يظهر أيضاً منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لناهِض جُزئي. في هذه الحالة، يستطيع الناهِض الجزئي أن يُنتج فقط 60 ٪ من الاستجابة العظمى.

(استئصال تام للتقلصات البُطَينيَّة المُبتَسرة PVCs)، ولكن الدواء «أ» أكثر فاعلية من «ب». إذ استُهلِكت كمية أقل من الدواء «أ» لإنتاج نفس التأثير. يستطيع دواء ثالث (دواء «ج») إنقاص التقلصات البُطَينيَّة المُبتَسرة (PVCs) بنسبة 60 ٪ فقط، وهنا يستلزم جرعة من 50 ملج لكي يتم الحصول على هذا التأثير. لذلك، فإن للدواء ج نجاعة أقل وفاعلية أقل في إنقاص التقلصات البُطَينيَّة المُبتَسرة (PVCs) مقارنة مع كلا الدوائين «أ» و «ب».

عادة ما تُبيَّن الفاعلية والنجاعة بشكل تخطِّيطي (الشكل 2-3).

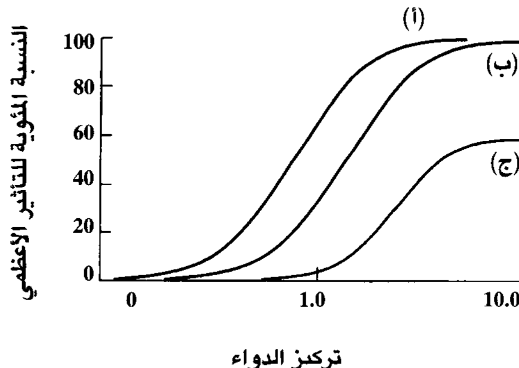
كثيراً ما يُعبَّر عن الفاعلية بجرعة الدواء اللازمة لتحصيل 50 ٪ من التأثير العلاجي المرغوب. وهذه هي الـ (ED_{50}) الجرعة الفعَّالة (Effective dose).

المَنْسَب العلاجي (Therapeutic Index)

المَنْسَب العلاجي هو قياس لمأمونية (Safety) الدواء. فالدواء ذي المَنْسَب العلاجي الأعلى مأمون أكثر من الدواء ذي المَنْسَب العلاجي الأخفض.

والبيان حقيقي مهما كان الكتاب المدرسي الذي تستشيره. ومع ذلك فقد يتغير المَنْسَب العلاجي اعتماداً على الكتاب. وعادة،

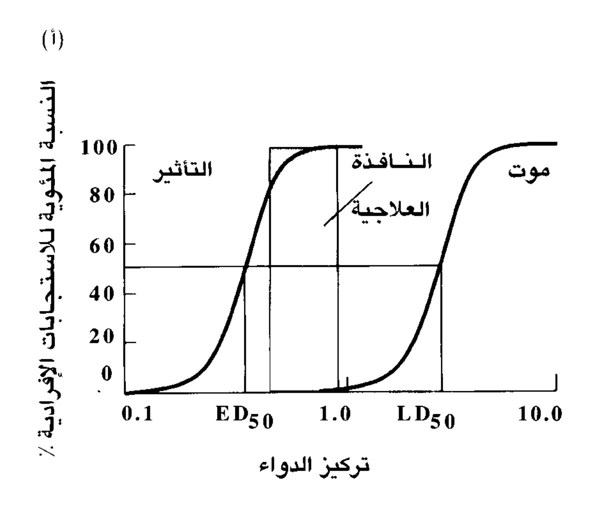
$$\text{المنسب العلاجي} = \frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{\text{الجرعة المُميتة لخمسين بالمئة}}{\text{الجرعة الفعّالة على خمسين بالمئة}}$$



(الشكل 2-3): تظهر مُنحنيات الاستجابة بدلالة التركيز للأدوية «أ»، و «ب»، و «ج». إن للدوائين «أ» و «ب» نجاعة متساوية، ولكن الدواء «أ» فعُول أكثر من الدواء «ب». والدواء «ج» أقل نجاعة وأقل فاعلية من أي من الدواء «أ» أو الدواء «ب».

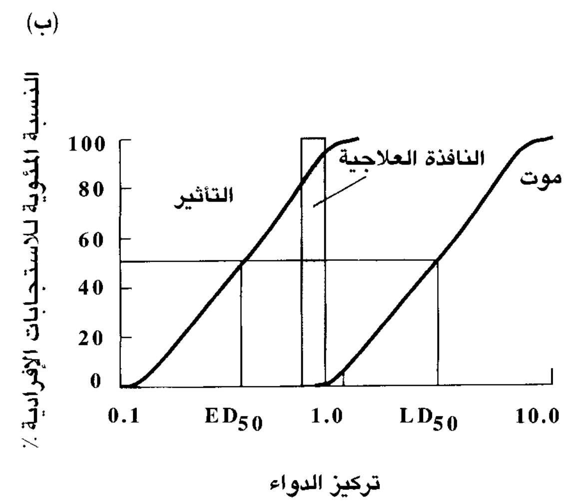
الجرعة المميتة (lethal dose) (LD_{50}) هي الجرعة التي تقتل 50 ٪ من الحيوانات التي تتلقى تلك الجرعة. وهذا يختلف بعض الشيء عن النافذة العلاجية (Therapeutic window) يُعَيَّن المَنْسَب العلاجي من الـ (ED_{50}) والـ (LD_{50})، والنافذة العلاجية تُقارن مجال تركيز الدواء الفعّال بمأمونية الدواء. لاحظ في المثال بالشكل 2-4، أن الدواء في المخطط «أ» له نافذة علاجية أعرض بكثير من الدواء في المخطط «ب»، رغم أن لكلا الدوائيين نفس المَنْسَب العلاجي.

(أ)



(الشكل 2-4): عوضاً عن منحنيات الاستجابة بدلالة التركيز (Concentration-response curves)، يُظهر هذان المخططان منحنى النسبة المئوية للاستجابة الإفرادية مقابل تركيز الدواء. وفي كلا المخططين، يملك الدواءان نفس المَنْسَب العلاجي. ومع ذلك، فالدواء في «أ» له نافذة علاجية أعرض من الدواء في «ب» بسبب الميلانات المختلفة (Slopes) للمنحنيات.

(ب)



المُنَاهِضَات (الضوادّ) (Antagonists):

تُحصرِ المُنَاهِضَات أو تعكس تأثير النواهِض. وليس لها تأثير بحدّ ذاتها.

لا يُنتج ارتباط مُناهِضة (ضادّة) بالمُستَقْبِلَة أي تأثير بيولوجي. وتستطيع المُناهضة حَصْر تأثير الناهِض (Agonist) أو أنها تستطيع معاكسة تأثير الناهِض. إن النالوكسون (Naloxon) هو مثال عن مُناهِضة، وهو مُناهِضة للمفعُول الأفيوني (Opioid) (انظر الفصل 22). فليس للنالوكسون تأثير بحد ذاته ولكنه يُعاكس تأثيرات أي ناهِض أفيوني المفعُول كان قد تمّ إعطاؤه. وكثيراً ما تعكس المُناهِضة أو تُحصِر تأثير المركبات المُنتَجَة من منشأ داخلي، مثل الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) وهذه هي آلية فعل مُحصِرات المستقبلات بيتا (β-blockers).

المُنَاهِضَات التنافسية تجعل الناهِض يبدو أقل فَعُولية (Less potent).

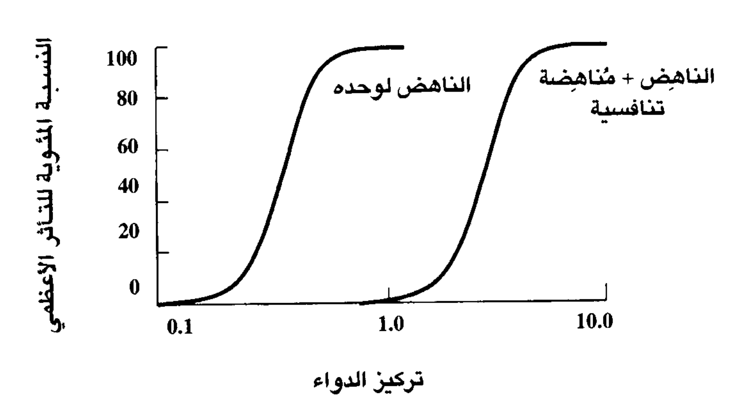
إننا نحتاج لدراسة تأثير المُنَاهِضَات على الناهِض، لأن المُنَاهِضَات ليس لها نظرياً تأثير بحد ذاتها. لقد عيّنا في (الشكل 2-5) التأثير البيولوجي الناتج من سلسلة من تراكيز الناهِض. ثم أعدنا نفس التجربة بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة. وهذا الأمر أزاح المنحنى لليمين، جاعلاً الناهِض يبدو أقل فَعُوليَّة (Potent).

من السهل تذكُّر وفهم ذلك. هذه المُنَاهِضَات هي تنافُسية (Competitive)؛ أي، أنها تُنافس على نفس المقر (Site) على المُستَقْبِلَة التي يريدها الناهِض. فإذا ما فاز الناهِض، تُنتَجْ استجابة. وإذا ما فازت المُناهِضة، فلا تنتج استجابة. وعندما نُزيد تركيز الناهِض، فإننا نُزيد الفرق (نُرجِّح الكفّة) (Odds) بحيث أن جُزيء الناهِض سوف يفوز ببقعة المُستَقْبِلَة (Receptor spot) ويُنتج تأثيراً. وعند وجود تركيز عالي بكفاية للناهِض، فإن المُناهِضة الضعيفة لا تملك الفرصة عند المُستَقْبِلَة؛ إنها ببساطة مُتَفوَّق عليها عددياً(Outnumbered).

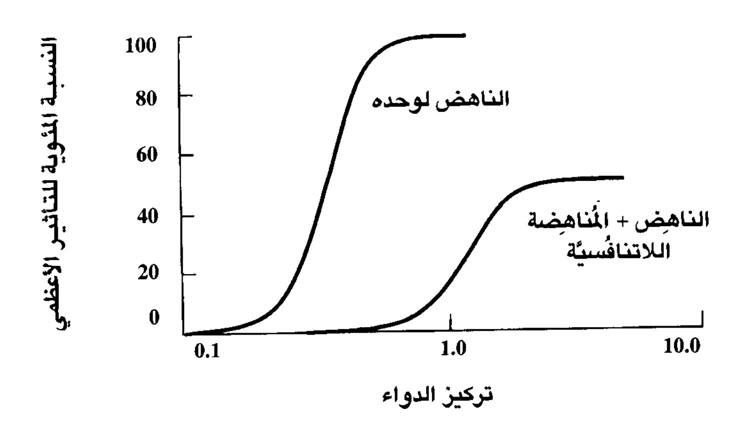
تُنقِص المُناهِضة اللاتنافسية (Noncompetitive antagonist) الاستجابة العظمى التي يستطيع الناهِض إنتاجها.

ترتبط المُنَاهِضَات اللاتنافسية بالمُستَقْبِلَة في مقر مختلف عن الناهِض وهي إما أن تمنع ارتباط الناهِض أو تمنع تأثير الناهِض (الشكل 2-6).

دعنا نعيد التجربة السابقة. نعيِّن أولاً التأثير البيولوجي الناتج عن زيادة تراكيز الناهِض. ثم نَخُطّ النتائج كما تظهر في (الشكل 2-5). نُعيد هذه القياسات بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة. ترتبط المُناهِضة بموقعها الذاتي جداً وتُحصِر تأثير الناهِض. لا تستطيع زيادة تراكيز الناهِض التغلب على هذا الحصار (Blockade). لذلك، يبدو أن الاستجابة البيولوجية العظمى الناتجة عن الناهِض قد نقصت بسبب إضافتنا للمُناهِضة اللاتنافسيِّة.



(الشكل 2-5): قُدِّمَ في هذا المخطط منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لناهِض لوحده. ويبدو أن الناهِض أقل فاعلية عندما اختُبر تأثيره بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة التنافسية (Competitive antagonist). وقد تم الحصول على نفس التأثير الأعظمي، ولكن ذلك تطلَّب جُرعات أعلى.

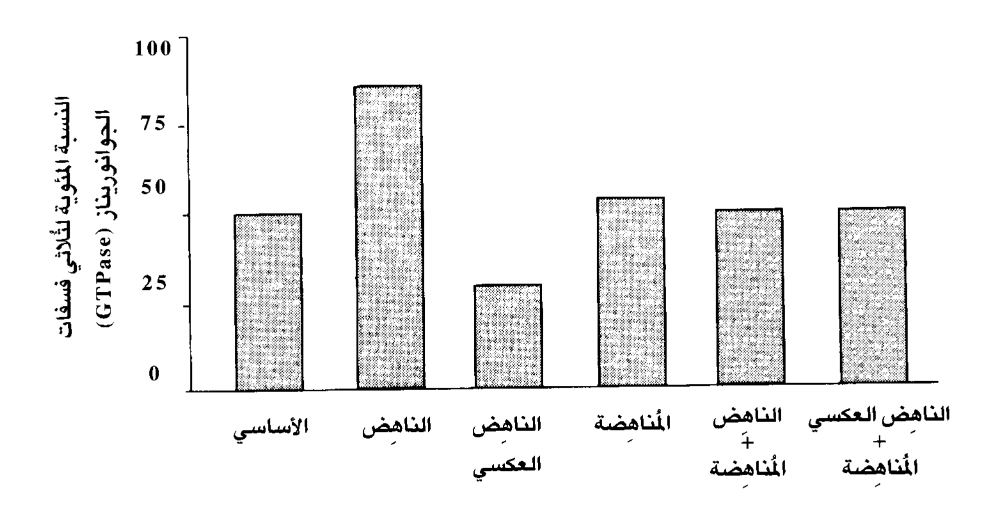


(الشكل 2-6): يظهر في هذا الشكل منحنى الاستجابة بدلالة التركيز لنفس الناهِض لوحده. ثم اختبرت فعالية الناهِض بوجود تركيز ثابت من المُناهِضة اللاتنافسية. فنقصت الاستجابة العظمى في هذه الحالة.

النواهِض العَكسيَّة (Inverse Agonists)

تملك النواهِض العَكسيَّة تأثيرات معاكسة لتأثيرات النواهِض الكاملة. وإنها ليست مثل المُنَاهِضَات، التي تُحصِر تأثيرات كلا النواهِض والنواهِض العَكسيَّة.

تردَّدَ مصطلح الناهِض العكسي لعدد من السنين. واستُعمل أصلاً لوصف فعل بعض الأدوية من صنف البنزوديازيبين (Benzodiazepine). إذ استُعمل المصطلح في تلك الحالة ليصف المركبات التي كان لها تأثير معاكس للديازيبام (Diazepam) (الناهِض الكامل)، وهو مُضاد اختلاج (Anticonvulsant). وبعبارة أخرى، ارتبطَت هذه النواهِض العَكسيَّة بمستقبلة البنزوديازيبين وكانت مُسبِّبة للاختلاجات (Convulsants).



(الشكل 2-7): يوضِّح هذا المخطط مفهوم الناهِض العكسي. قُورن نشاط ثُلاثي فسفات الجوانوزيناز (GTPase) الأساسي مع النشاط بوجود ناهِض وناهِض عكسي. ليس للمُناهِضة أي تأثير على نشاط (GTPase) وقد حصرت تماماً تأثيرات كلا الناهِض والناهِض العكسي.

ويستعمل المصطلح حالياً في ما يتصل بالمُستقبلات المُقْتَرنة مع البروتين G (G protein- coupled receptors). وتبيِّن النظرية المعاصرة أن المُستقبلات المقترنة مع البروتين G تكون بتوازن بين الحالة الفاعلة والحالة غير الفاعلة. وترتبط النواهِض العَكسيَّة مع المُستَقْبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة غير الفاعلة، بينما ترتبط النواهِض بالمُستَقْبِلَة وتقلب التوازن باتجاه الحالة الفاعلة.

أما المُنَاهِضَات فمختلفة. ترتبط المُنَاهِضَات أيضاً بالمُستَقْبِلَة، ولكن ليس لها تأثير على الحالة الأساسية. ومع ذلك، فهي تعمل، فتُحصِر تأثيرات كلا النواهِض والنواهِض العَكسيَّة (الشكل 2-7).



الفصل الثالث
الامتصاص، التوزع، والتصفية

أثر المرور الأول

كيف تعبر الأدوية الأغشية

التوافر البيولوجي

تصفية الجسم الإجمالية

أثر المرور الأول (First-pass effect)

الكبد هو ماكِنة استقلابية وغالباً ما يُعطِّل (Inactivates) الأدوية أثناء طريقها من السبيل المعدي المعوي (Gastrointestinal tract;GI) إلى الجسم. وهذا ما يدعى تأثير المرور الأول.

تُمتص الأدوية المُعطاة فموياً (Orally) من السبيل المَعدي المِعوي. ثم يرتحل الدم من السبيل المَعدي المِعوي خلال الكبد، المَصْنَع الكيميائي الكبير في الجسم. والعديد من الأدوية التي تخضع لاستقلاب (Metabolism) الكبد سوف تُسْتَقْلَب بشكل شامل أثناء هذا المرور من السبيل المَعدي المِعوي إلى الجسم. ويدعى هذا التأثير لاستقلاب الكبد أثر المرور الأول.

كيف تعبر الأدوية الأغشية

يوجد عدة طرق مفيدة لإعطاء الدواء، ولكن تتطلب كلها تقريباً أن تعبر غشاءً بيولوجياً لتصل إلى موقع فعلها.

تعبُر الأدوية الأغشية بالانتشار اللافاعل (المُنْفَعِل) (Passive) أو بالنقل الفاعل (Active).

هذه العبارة مُبسَّطة نوعاً ما، ولكنها توفِّر نقطة بداية مفيدة. يتطلَّب الانتشار اللافاعل (المُنْفَعِل) مَدْرُوج تركيز عبر الغشاء. وتكسَب الأكثرية الواسعة من الأدوية الإتاحة إلى مقرات فعلها بهذه الطريقة. وتستطيع الأدوية الحَلولَة بالماء (Water-soluble) نفوذ غشاء الخلية خلال القنوات المائية. والأكثر شيوعاً هو تحرُّك الأدوية الحلولة بالشحم (Lipid- soluble) خلال الغشاء.

ينزع الدواء للمرور خلال الغشاء إذا كان غير مشحون(Uncharged).

الأدوية غير المشحونة أكثر انحلالاً بالشحم من الأدوية المشحونة. إضافة لذلك، إن الكثير من الأدوية هي أحماض (Acids) ضعيفة أو أسس (Bases) ضعيفة.

بالنسبة للحمض الضعيف، يُسيطر الشكل البروتوني (Protonated) غير المتأيِّن (Nonionized) عندما تكون الباهاء أقل من الباكاف(pK>pH) ويسيطر الشكل اللابروتوني (المتأيِّن) عندما تكون الباهاء أكبر من الباكاف (pK<pH).

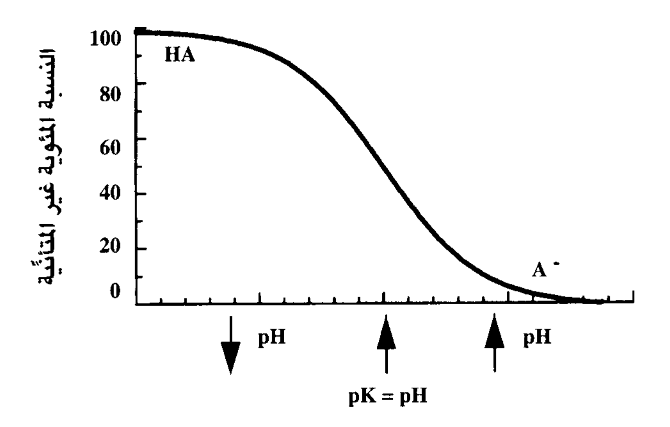
$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

تُعدُّ الأحماض الضعيفة مانحة للأيون الهيدروجين (Hydrogen)؛ تميل للتخلي عن أيون هيدروجين وتصبح مشحونة. إذا كان لديك انزعاج في تذكّر هل تصبح مشحونة أو غير مشحونة بعد منح أيون الهيدروجين، فكِّر في الحمض القوي، مثل حمض الهيدروكلوريك HCl . فكما تعرف، يتحول HCl مباشرة إلى H^+ و Cl^- عندما تضعه في الماء. استعمل هذا المثال لتتذكر أن الأحماض الضعيفة تمنح أيون هيدروجين وتصبح مشحونة.

هل تذكر الباكاف (pK)؟ إنها ثابتة (Constant) التوازن (وتعني الـ p بالطبع، أننا أخذنا لوغاريتم ثابتة التوازن). عندما تساوي الباهاء (pH) الباكاف (pK)، تتوازن المعادلة السابقة، وتكوِّن كميات متساوية من الحمض الضعيف بشكليه

المتأيِّن وغير المتأيِّن. وإذا أنقصنا الباهاء (pH) بإضافة H^+ أكثر، فسوف نسوق توازن الحمض الضعيف أكثر لليسار، وهو الشكل اللامتأين (غير المشحون).

أما إذا أخذنا الـ H^+ بعيداً، جاعلين الباهاء pH أعلى، فسوف نسوق التوازن باتجاه اليمين. وهذا يُزيد تركيز الشكل المتأين من الحمض الضعيف (الشكل 3-1).



(الشكل 3-1): يُقدِّم العلاقة بين الباهاء (pH) ودرجة التأين للحمض الضعيف. يُسيْطر الشكل المشحون من الحمض عندما تكون الباهاء (pH) أعلى من باكاف (pK) الحمض.

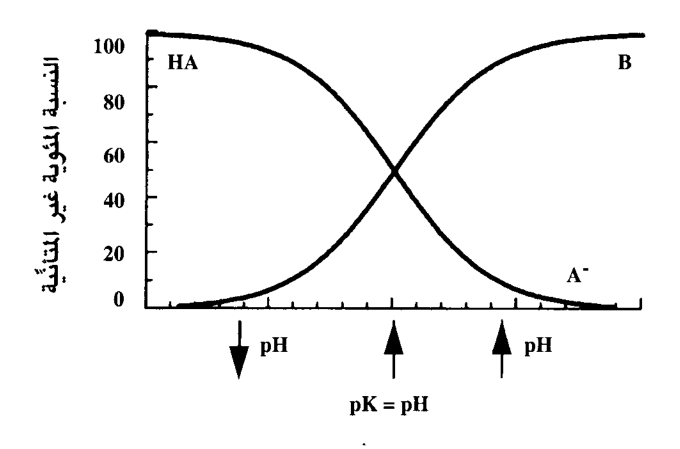
بالنسبة للأساس الضعيف، يسيطر الشكل المتأين (البروتوني: Protonated) عندما يكون الباهاء أصغر من الباكاف (pK> pH). ويسيطر الشكل غير البروتوني (Unprotonated) (اللامتأين) عندما يكون الباهاء أكبر من الباكاف (pK<pH).

الأسس الضعيفة بعكس الأحماض الضعيفة. فالأساس الضعيف مُتَقَبِّل لأيون الهيدروجين. إذا حاول أيون الهيدروجين الطليق (Loose) أن ينضم للأساس، فإن الأساس قد يتقبله. وإذا تقبَّل أيون الهيدروجين، فسوف يصبح مشحوناً.

$$B + H^+ \rightleftharpoons BH^+$$

إن إضافة H^+ لخفض الباهاء (pH) سوف يسوق التوازن لليمين باتجاه الشكل البروتوني (المشحون). أما نَزْع H^+ لرفع الباهاء (pH) فسوف يسوق التوازن لليسار باتجاه الشكل غير المشحون (غير البروتوني) من الأساس (الشكل 3-2).

في المعدة (Stomach) (pH 2.0)، تكون الأحماض الضعيفة غير مشحونة وسوف تُمتَص إلى مجرى الدم، بينما تكون الأُسس الضعيفة مشحونة وسوف تبقى في السبيل المعدي المعوي (GI tract).



(الشكل 3-2): قُدِّم في هذا المخطط تأثيرات الباهاء (pH) على درجة التأيُّن لكلا الحمض الضعيف والأساس الضعيف.

1- من سيكون أحَسن امتصاصاً في المعي (Intestine) (pH 8.0)، الحمض الضعيف (pK 6.8) أم الأساس الضعيف (pK 7.1)؟

2- إذا قَلْوْنَا (Alkalinize) البول إلى باهاء (pH = 7.8)، فهل ستكون النسبة المئوية المتأينة للحمض الضعيف (pK 7.1) أخفض أو أعلى، مقارنة مع النسبة عندما يكون باهاء (pH) البول 7.2؟

** الإجابات: (1) الأساس الضعيف؛ (2) أعلى لأنه سيتأين الحمض الضعيف أكثر كلما تجاوز الـ pH الـ pK.*

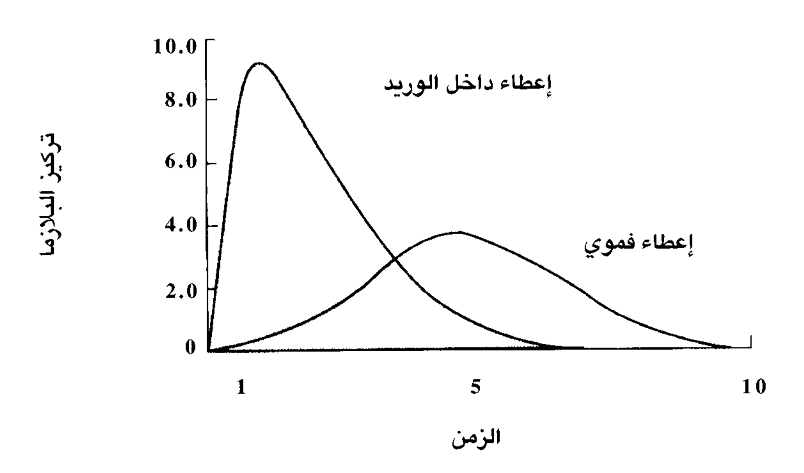
التوافر البيولوجي (Bioavailability)

التوافر البيولوجي هو كمية الدواء الممتصة بعد إعطائه بطريق X مقارنة مع كمية الدواء الممتصة بعد إعطائه داخل الوريد (IV). X هي طريق إعطاء الدواء غير داخل الوريد (IV).

مثال: افترض أنك تختبر مُرَكَّب (Compound) في تجارب إكلينيكية (Clinical trials) وقد سَمَّيْتَ هذا المركب مبدئياً دواء جديد (Newdrug). وأُعطي الدواء الجديد فموياً وحدَّد قياس مستويات البلازما بأن 75 ٪ فقط من الجرعة الفموية تصل الدوران (Circulation)؛ فبالمقارنة مع الإعطاء داخل الوريد IV حيث أنه 100 ٪ من الجرعة تصل الدوران، فالتوافر البيولوجي للدواء الجديد هو 0.75 أو 75٪. تكتشف في حالة الدواء الجديد الافتراضي، أن بعض من الدواء يتعطل (Inactivated) بالحمض في المعدة. تُعيد تصميم الحبة (Pill) مع التلبيس (Coating) حتى تكون ثابتة في الحمض ولكن تذوب أكثر في الباهاء pH القاعدي (Basic) للمعي الصغير. فيزداد التوافر البيولوجي للدواء إلى 95٪. ويصبح الدواء الجديد منتجاً تجارياً أفضل.

التوافر البيولوجي هو الباحة تحت المنحنى (Area under curve; AUC) عند اختطاط تركيز البلازما من الدواء مقابل الزمن بعدَ إعطاء جرعة مفردة (الشكل 3-3).

$$\text{التوافر البيولوجي} = \frac{AUC_{oral}}{AUC_{IV}} = \frac{\text{الباحة تحت المنحنى (فموياً)}}{\text{الباحة تحت المنحنى (داخل الوريد)}}$$



(الشكل 3-3): أُختُط تركيز البلازما مقابل الزمن والباحة تحت المنحنى (AUC) هي إشارة للتوافر البيولوجي. في هذا المخطط، قُورن دواء معطى فموياً مع نفس الدواء معطى وريدياً.

تصفية الجسم الإجمالية (Total body clearance):

التصفية (Clearance) مصطلح يشير إلى المعدّل الذي يُصفى به الدواء من الجسم. وتعرَّف بحجم البلازما الذي يُنزع منه كل الدواء في زمن مُعيَّن. وبالتالي، تعطى وحدات التصفية بالحجم لكل وحدة زمن.

التصفية مصطلح غريب (Odd)، غالباً بسبب الوحدات المستعملة للتبليغ عنه. وهو ليس حَدْسياً (Intuitive). حاول بالتمرين التالي كطريقة لتذكّر الوحدات.

افتَرِضْ أن لدينا حوض سمك بحجم 10 لتر يحوي 10.000 ملج (mg) من مادة ملوِّثِة (Crud) فيكون التركيز 1ملج/ مل (mg/ ml) . ولتكن التصفية 1 لتر/ساعة.

وبعبارة أخرى، فإن مُرَشِّح ومضخة حوض السمك تُصفِّي 1 لتر من الماء في الساعة. فسيتم نزع 1000 ملج من المادة الملوِّثِة من حوض السمك (1000 مل بتركيز 1 ملج/ مل) عند نهاية الساعة الأولى، وبالتالي يبقى 9000 ملج من المادة

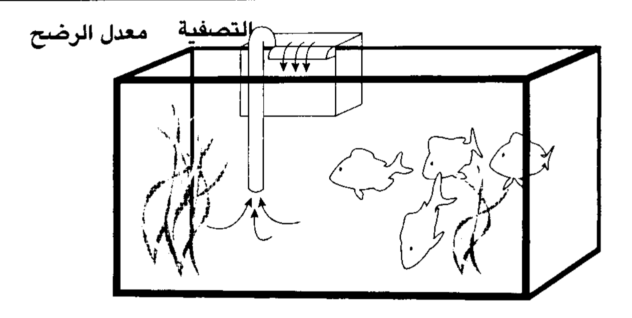
الملوِّثةِ في حوض السمك، وبتركيز 0.9 ملج/ مل. وسيتم نزع 900 ملج من المادة الملوِّثة (1000 مل بتركيز 0.9 ملج/ مل) عند نهاية الساعة الثانية. فلدى حوض السمك الآن 8100 ملج باقية من المادة الملوِّثة، وبتركيز 0.81 ملج/ مل. وتستمر هذه العملية للأبد. لاحظ أن الزمن اللازم لتصفية حوض السمك الخاص هذا ليس 10 ساعات. سيلزم 10 ساعات (10 لتر بمعدّل 1 لتر/ ساعة) إذا ضُخَّ الماء النظيف إلى داخل وعاء آخر. ولكن، في حالة التصفية في حوض السمك، يُعاد الماء إلى الصهريج ويُخَفِّف (Dilutes) المادة الملوِّثة الباقية (الشكل 4-3). يبقى نفس المبدأ حقيقي في تصفية الدواء من الجسم البشري.

ويكون التعريف رسمياً أكثر بالمعادلة الآتية:

$$\text{التصفية} = \frac{\text{معدّل نزع الدواء (ملج/دقيقة)}}{\text{تركيز البلازما من الدواء (ملج/مللي لتر)}}$$

لاحظ أن هذه المعادلة تعطيك وحدات بالميلي لترات في الدقيقة (مل/ دقيقة) أو حجم في وحدة الزمن.

إن تصفية الجسم الكلية هي مجموع التصفيات من الأعضاء المتنوعة المُكْتَنَفَة في استقلاب وإطراح الدواء.



(الشكل 4-3): تشبه التصفية كثيراً جداً مضخة حوض السمك. تُنظِّف المضخة مقداراً ثابتاً من الماء في حوض السمك في مقدار معين من الزمن (التصفية). ويعود الماء النظيف لحوض السمك، مُخففاً الماء الباقي.



الفصل الرابع

الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics)

* حجم التوزع
* حرائك الرتبة الأولى
* حرائك الرتبة صفر
* تركيز الحالة الثابتة
* الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة
* جرعة التحميل

الحرائك الدوائية هي الوصف الرياضي لمعدَّل ومَدَى قَبْط (Uptak)، وتوزع، وإطراح (Elimination) الأدوية في الجسم.

حجم التوزع (Volum of distribution):

حجم التوزع (V_D) هو حساب الحجم الظاهري (Apparent volume) الذي يذوب فيه الدواء. إنه يفترض أن الدواء يُوزَّع بالتساوي وأنه لا يحدث له استقلاب أو إطراح. وفي الحقيقة، لا يتعلَّق بأي حجم حقيقي.

$$\text{حجم التوزيع } (V_D) = \frac{\text{الجُرعة (ملج)}}{\text{تركيز البلازما (ملج/مل)}}$$

هذه المعادلة سهلة التذكُّر جداً. افترض أنك أخذت 1000 ملج من السكَّر وأذبتها في دورق ماء. وأخذت عَيِّنَة من الماء (دعنا نقول، 10 مل) بعد أن ذابَ السكَّر

وعيَّنت تركيز السكَّر في تلك العينة (مثلاً، 1 ملج/ مل). فيمكنك من هذه النتيجة حساب حجم الماء الذي أُذيب فيه السكَّر، كما يلي:

1 ملج/ مل = 1000 ملج/ حجم من الماء

وبالتالي:

$$\text{الحجم} = \frac{1000 \text{ ملج}}{1 \text{ ملج/مل}} = 1000 \text{ مل}$$

في هذه الحالة كان الحجم 1000 مل أو 1 ل (لتر). وإذا حفظت الوحدات مباشرة، فإن المعادلة لا تحتاج أن تُحفَظ.

حاول مرة أخرى. افترض أنه أُعطي 500 ملج من دواء جديد لطالب طب. وكان تركيز البلازما 0.01 ملج/ مل. ما هو حجم التوزع؟*

إن حجم التوزع ضخم نوعاً ما. مع ذلك، ليس طالب الطب الذي انتقيته بالون ماء هائل. والتفسير الوحيد هو أن الدواء يختبئ في مكان ما في الجسم حيث لا يُسجَّل بقياس تركيز البلازما. فقد يكون الدواء ذواب بالشحم ومخزَّن في الدهن، أو قد يكون مرتبط مع بروتينات البلازما. كما يُظهر هذا المثال، فإن حجم التوزع هو حجم افتراضي وليس حجماً حقيقياً.

يعطي حجم التوزع حساب تقريبي لمكان ذهاب الدواء في الجسم، وخاصة إذا كان لديك شعور حول أحياز (Compartments) سوائل الجسم المتنوعة وحجومها (الشكل 4-1). إضافة لذلك، أنه يمكن استعماله لحساب جرعة الدواء اللازمة لتحقيق تركيز بلازما مرغوب.

(الشكل 4-1): يوضح هذا الشكل أحياز سوائل الجسم المتنوعة لرجل معياري بوزن 70 كيلوجرام (كلج).

* الإجابة: *50,000 مل أو 50 ل.*

حرائك الرتبة الأولى(First-order kinetics):

تشير رتبة التفاعل إلى الطريقة التي يؤثر بها تركيز الدواء أو المُتفاعِل (Reactant) على معدَّل التفاعل الكيمائي. ونحتاج بالنسبة لمعظم الأدوية أن نأخذ بالاعتبار الرتبة الأولى (First-odrer) والرتبة صفر (Zero- order) فقط.

تختفي معظم الأدوية من البلازما بعمليات معتمدة على التركيز، والتي تنتج من حرائك الرتبة الأولى.

في الإطراح من الرتبة الأولى، تُفقَد نسبة مئوية ثابتة من الدواء في وحدة الزمن. وهنا يمكن وصف ثابتة معدّل الإطراح(Elimination rate constant).

إن ثابتة مُعدَّل الإطراح هي (k_e) وحداتها هي 1/ الزمن). وفي المخطط اللوغاريتمي (الشكل 4-2)، يكون المنحنى خطي ويكون الميل (Slope) معادلاً إلى $\frac{k_e}{2.303}$. العامل 2.303 يُحوِّل من اللوغاريتم الطبيعي إلى وحدات اللوغاريتم ذي الأساس 10.

عمر النصف ($t_{1/2}$) هو المدَّة اللازمة من الزمن حتى ينقص تركيز الدواء إلى النصف.

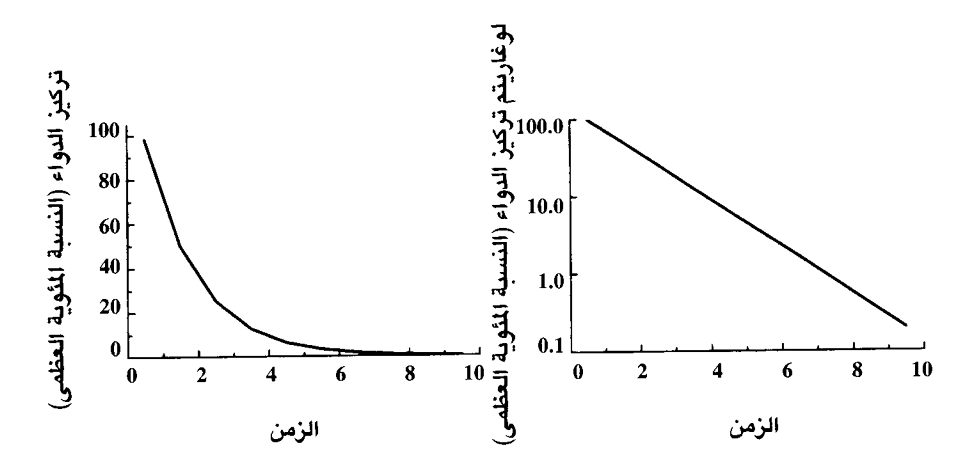
أُظهِرَ عمر النصف، أو ($t_{1/2}$) تخطيطاً في (الشكل 4-3)

عمر النصف هو ثابتة متعلقة بـ k_e بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى. $t_{1/2} = 0.693/k_e$

مُعدَّل إطراح الرتبة الأولى = ثابتة المعدَّل × تركيز البلازما × حجم التوزع

= k (1دقيقة) × C_p (ملج/ مل) × V_D(مل)

= ملج/دقيقة



(الشكل 4-2): يعرض كلا المخططين إطراح الدواء الذي يتبع حرائك الرتبة الأولى. على اليسار، المحور y هو سلم خطي (Linear)، بينما على اليمين، فالمحور y هو سلَّم لوغاريتمي (Log). لا حظ أن تفاعلات الرتبة الأولى خطية عندما تُخطط على سلَّم لوغاريتمي.

إن تصفية الدواء مختلفة عن معدّل الإطراح.

هل تذكر التصفية؟ كما شُرِحَت في الفصل 3، إنها حجم السائل المصفى من الدواء بوحدة الزمن. على العكس، فمُعدَّل الإطراح هو مُعدَّل نزع الدواء بالوزن في وحدة الزمن. وترتبط التصفية بمُعدَّل الإطراح بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، كما يظهر من المعادلة التالية:

$$\text{التصفية} = \frac{\text{مُعدل نزع الدواء (ملج/دقيقة)}}{\text{تركيز البلازما من الدواء (ملج/مل)}}$$

بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، يكون حجم التوزع V_D، وعمر النصف $t_{1/2}$، وثابتة مُعدَّل الإطراح k_e، والتصفية جميعها على علاقة متبادلة.

ويمكنك عمل كل أنواع التلاعب بهذه المعادلات. فمثلاً، دعنا نأخذ معادلة التصفية،

$$\text{التصفية} = \frac{\text{مُعدل الإطراح}}{\text{تركيز البلازما}}$$

استبدل الآن من معادلة مُعدَّل إطراح الرتبة الأولى.

$$\text{التصفية} = \frac{V_D \times C_p \times k}{C_p} = \frac{\text{ثابتة المُعدَّل} \times \text{تركيز البلازما} \times \text{حجم التوزع}}{\text{تركيز البلازما}}$$

$$\text{التصفية} = V_D \times k = \text{ثابتة المُعدَّل} \times \text{حجم التوزع}$$

لذلك، تتعلق التصفية مباشرة بثابتة مُعدَّل الإطراح وبحجم التوزع.

ولكن تذكر أن

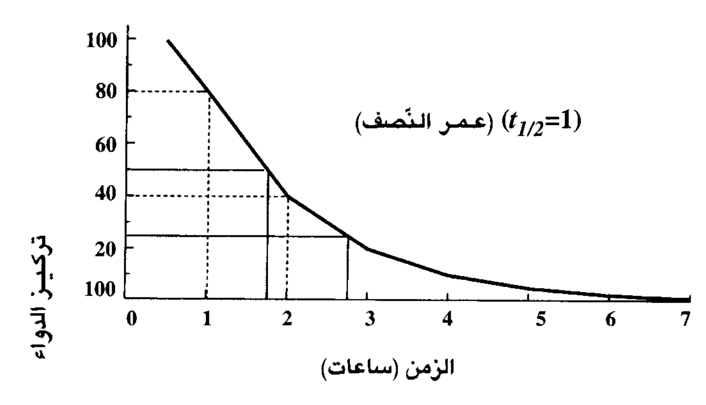
$$t_{1/2} = 0.693/\ k_e$$

أو $k_e = 0.693/\ t_{1/2}$

لذلك

$$\text{التصفية} = V_D \text{(حجم التوزع)} \times 0.693/\ t_{1/2}$$

يجب أن يكون واضحاً من هذه المناقشة بأنه بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة الأولى، يكون حجم التوزع V_D، وعمر النصف $t_{1/2}$، وثابتة مُعدَّل الإطراح k_e، والتصفية مترابطة فيما بينها.



(الشكل 3-4): يوضِّح هذا الشكل ($t_{1/2}$=1) تعين عمر النصف ($t_{1/2}$=1) للدواء ذو حرائك الرتبة الأولى. أُختُطَّ تركيز الدواء مقابل الزمن. وقد أُشير إلى الزمن اللازم حتى ينقص تركيز الدواء إلى 50٪ في مكانين على المنحنى. إن عمر النصف هو $t_{1/2}$ نفسه في كلا التعيينين.

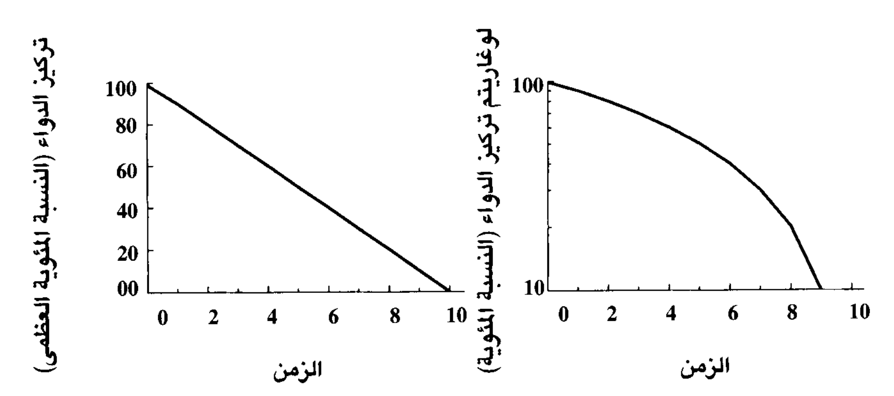
حرائك الرتبة الصفر (Zero-order kinetics)

> الأدوية التي تُشبِّع طرق الإطراح تختفي من البلازما بأسلوب غير مُعتَمِد على التركيز، الذي هو حرائك الرتبة صفر.

يُعدّ الاستقلاب في الكبد، الذي يكتنِف إنزيمات نوعية (Specific enzymes)، أحد أكبر العومل المهمة التي تساهم في الدواء ذي حرائك الرتبة صفر. والأمثلة الأكثر شيوعاً عن الأدوية ذات حرائك الرتبة صفر هي الأسبرين (Aspirin)، والفينيتوين (Phenytoin)، والإيثانول (Ethanol). والكثير من الأدوية سوف تُظهر حرائك الرتبة صفر عند التراكيز العالية أو السمِّيّة.

> بالنسبة للأدوية ذات حرائك الرتبة صفر، يُفقد مقدار ثابت من الدواء في وحدة الزمن. وعمر النصف (Half- life) ليس ثابتاً بالنسبة لتفاعلات الرتبة صفر، ولكنه يعتمد على التركيز.

وكلما كان التركيز أعلى، كلما كان عمر النصف $t_{1/2}$ أطوَل. وهذا موضَّح في (الشكل 4-4) إن لعمر النصف $t_{1/2}$ للرتبة صفر أهمية عملية قليلة لأن عمر النصف $t_{1/2}$ يتبدَّل عندما يهبط تركيز الدواء.



(الشكل 4-4): موضح هنا دواء يُظهِر حرائك إطراح من الرتبة صفر. على اليسار، أُختطَّ تركيز الدواء بسلم خطي (Linear scale) وعلى اليمين، بسلم لوغاريتمي (Log Scale) لاحظ أن الدواء ذو حرائك الرتبة صفر يظهر خط مستقيم على السلم الخطي. حاول حساب عمر النصف لهذا الدواء في مكانين مختلفين على الأقل. فهل تحصل على نفس القيمة؟

تُعرَّف حرائك الرتبة صفر أيضاً بالحرائك اللاخطية أو الحرائك المعتمدة على الجرعة.

سوف ترى مصطلحات الرتبة صفر (Zero order)، واللاخطي (Nonlinear)، ومعتمد على الجرعة (Dose dependant) مستخدمة بشكل متبادل في الأميبات الطبية. ويشير المصطلح معتمد *على الجرعة* للأدوية ذات الرتبة الأولى عند الجرعات الأخفض والتي تتبدّل للرتبة صفر عند الجرعات الأعلى (وهذا غالباً ما يحدث في المجال العلاجي). لذلك، فحرائك هذه الأدوية معتمدة على الجرعة. ويشير مصطلح لاخطِّي إلى حقيقة أن الأدوية ذات الرتبة صفر لا تُظهر علاقة خطية بين جرعة الدواء وتركيز البلازما.

تركيز الحالة الثابتة (Steady-state concentration)

عند إعطاء جُرعات متعددة، أو عند التسريب (Infusion) المستمر، سوف يتراكم الدواء حتى يتساوى المقدار المُعْطى في وحدة الزمن مع المقدار المنطرح في وحدة الزمن. ويدعى تركيز البلازما عند هذه النقطة بتركيز الحالة الثابتة [steady-state concentration (Css)].

نادراً ما تُعطى الأدوية بجرعة مفردة. وبالحالة الطبيعية تُعطى جرعات متكررة وأحياناً تعطى الأدوية بالتسريب الوريدي المستمر. وعندما يُعطى الدواء كتسريب مستمر فسوف يزداد تركيزه في الدم حتى يتعادل مُعدَّل الإطراح مع مُعدَّل التسريب. وعند هذه النقطة يتعادل المقدار الداخل في وحدة الزمن مع المقدار الخارج. ويدعى تركيز البلازما عند هذه النقطة تركيز الحالة الثابتة، أو *(Css)* (الشكل 5-4).

دعنا نأخذ بالاعتبار مريضاً لا يوجد في جسمه دواء. وتبدأ بتسريب وريدي بمُعدَّل 100ملج/ كلج. فسيكون في البداية مستوى البلازما منخفض ومُعدَّل التسريب أكبر من مُعدَّل الإطراح. وسوف يرتفع مستوى البلازما سريعاً نسبياً. تذكَّر أن مُعدَّل الإطراح متناسب طردياً مع تركيز البلازما من الدواء، لذلك كلما ارتفع التركيز يرتفع مُعدَّل الإطراح.وكلما ازداد مُعدَّل الإطراح مع زيادة تركيز البلازما، فسوف يتباطأ مُعدَّل الزيادة في مستوى البلازما. وعند الحالة الثابتة، يصبح مُعدَّل التسريب ومُعدَّل الإطراح متعادلين.

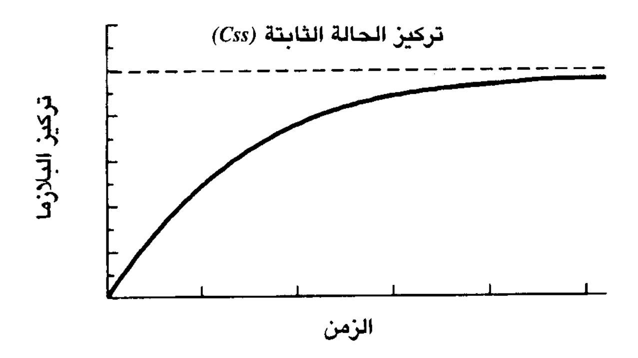
بالنسبة للتسريب الوريدي (IV infusion)،

$$\text{تركيز الحالة الثابتة } (Css) = \frac{\text{معدل التسريب (ملج/دقيقة)}}{\text{التصفية (مل/دقيقة)}} = \text{ملج/مل}$$

لاحظ العلاقة المباشرة بين تركيز الحالة الثابتة (Css) ومُعدَّل التسريب (بافتراض أن التصفية ثابتة). إذا ضاعفنا مُعدَّل التسريب، يتضاعف تركيز الحالة الثابتة (Css).

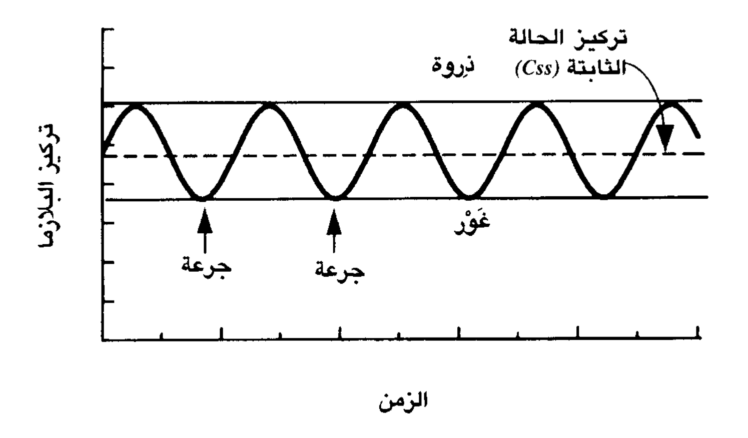
يوجد أيضاً تركيز للجرعات المتكررة عند الحالة الثابتة. وتدعو بعض الكتب المدرسية ذلك التركيز الوسطي [Average concentration (C_{av})]ونفترض بشكل طبيعي في جداول التجريع المتعدد (Multiple dosing) أن الجرعات الباكرة من الدواء لا تؤثر على الحرائك الدوائية للجرعات اللاحقة. وعادة، نُعطي جرعات متساوية في فواصل زمنية متساوية.

يترابط التجريع (Dosing) المتكرر بتراكيز بلازما ذات ذروة (Peak) وغور (Trough).



(الشكل 4-5): بُدئ بالتسريب الوريدي المستمر للدواء في نقطة بداية المخطط، وتُوبِعَ تركيز الدواء في البلازما مع الزمن. يقال أن تركيز البلازما قد وصل للحالة الثابتة عندما يتعادل المقدار المؤتى (Delivered) بوحدة الزمن مع المقدار المنطرح في نفس وحدة الزمن.

يتموّج التركيز مع التجريع المتكرر حول المتوسط (قيمة الحالة الثابتة) بقِيَم ذُرى وأغوار. وتحصل الحالة الثابتة هنا عندما تتساوى الجرعة المعطاة مع المقدار المنطرح في فاصلة التجريع (Dosing interval) (الشكل 4-6). وفي بعض الأحيان لا يتموج تركيز البلازما ضمن المجال العلاجي (الشكل 4-7). فإمّا أنَّ الذروة تصل إلى المجال السمِّي، وبهذه الحالة يُعاني المريض آثار جانبية، أو أن الغور يهبط منخفضاً جداً فيصبح الدواء غير مؤثِّر. يمكن حلّ كلا المشكلتين بتعديل الجرعة وجدول التجريع.



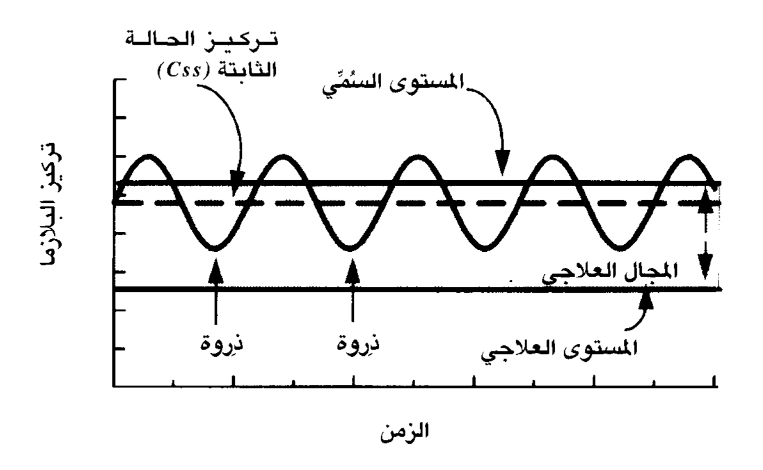
(الشكل 4-6): يُظهر هذا المخطط التبدُّل في التركيز مع الجرعات المتكررة. وأشير إلى مستويات الذرى والأغوار، وكذلك إلى تركيز الحالة الثابتة (أو التركيز الوسطي).

الزمن اللازم للوصول إلى الحالة الثابتة (Time needed to reach steady state)

لقد ركّزنا كثيراً جداً على التركيز عند الحالة الثابتة. دعنا الآن نأخذ بالاعتبار الزمن الذي يلزم للوصول إلى تركيز الحالة الثابتة هذا.

يعتمد الزمن اللازم للوصول للحالة الثابتة فقط على عمرالنِّصف للدواء. يتم الوصول إلى تسعين بالمائة من الحالة الثابتة في زمن قدره 3.3 للعمر النصفي.

يوجد دور جيد للرياضيات خلف هذه الأرقام، والتي يمكنك القراءة حولها في مكان آخر إذا أردت. الخط القاعدي هو أنه خلال كل عمر نصفي، يحصل 50 ٪ من التبدل من نقطة البداية إلى تركيز الحالة الثابتة *(Css)*.



(الشكل 4-7): أُختُط تبدّل تركيز البلازما بين الجرعات عند الحالة الثابتة. وأُشير إلى أخفض جرعة مؤثرة علاجياً (المستوى العلاجي) وكذلك إلى الجرعة التي يبدأ عندها الدواء بإظهار آثار جانبية سميَّة (المستوى السمي). وتمثل تراكيز البلازما بين المستوى العلاجي والمستوى السمي المجال العلاجي. في هذا المثال، كانت تراكيز البلازما من الدواء ضمن المجال العلاجي معظم الوقت ولكنها وصلت المستويات السمية عند تراكيز الذُرى.

عدد الأعمار النصفية	النسب المئوية لتركيز الحالة الثابتة (Css)
1	50
2	75
3	88
3.3	90
4	94
5	97

نكسب 50 ٪ من تركيز الحالة الثابتة (Css) بعد عمر نصفي واحد. ويتبقى لدينا 50 ٪ من المسافة. وسوف نكسب 50 ٪ من هذه المسافة الباقية في نصف العمر التالي، أو 1/2 × 50 ٪، أي 25 ٪. وهكذا فبعد عمري نصف اثنين، سوف نكون على 75 ٪ من الطريق إلى الحالة الثابتة. وإذا أعدت ذلك عدة مرات، تستطيع توليد الجدول السابق. لاحظ أننا لا نزال نقترب من الحالة الثابتة بعد خمسة من الأعمار النصفية.

عندما نسأل السؤال، كم يستغرق الوصول إلى الحالة الثابتة؟، بعض المصادر تقبل 3.3 × $t_{1/2}$ (90٪ من تركيز الحالة الثابتة Css)، بينما غيرها تستعمل 4 × $t_{1/2}$ (94٪ من تركيز الحالة الثابتة Css) ولا تزال غيرها تقبل 5 × $t_{1/2}$. راجع الأمر في كتابك المدرسي أو في مذكرات المحاضرات.

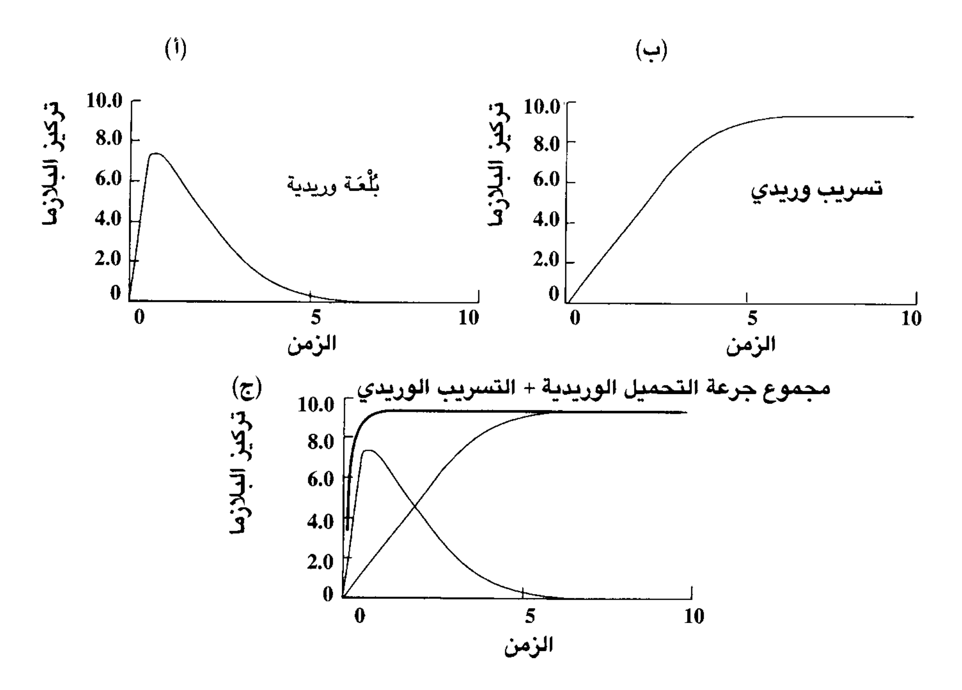
جرعة التحميل (Loading dose)

إذا كان العمر النصفي لدواء ما طويل نسبياً، مثل 6.7 يوم للديجيتوكسين (Digitoxin)، فسوف يأخذ تركيز الدواء زمناً طويلاً إلى حد بعيد ليصل إلى الحالة الثابتة (حوالي أربع مرات العمر النصف). وهذا يأخذ أكثر من 3 أسابيع بالنسبة للديجيتوكسين. وكثيراً ما لا يستطيع المريض انتظار هذه المدة الطويلة لحدوث الأثر العلاجي. ففي هذه الحالات تُستعمل جُرعة التحميل.

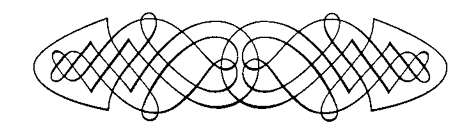
جرعة التحميل هي جرعة ضخمة مفردة من الدواء تُستعمل لرفع تركيز البلازما إلى المستوى العلاجي بشكل أكثر سرعة مما يحدث خلال تكرار الجرعات الأصغر.

يمكن إعطاء جرعة مفردة من الدواء بحيث تُعطي تركيز البلازما المرغوب. وتدعى هذه الجرعة بجرعة التحميل إذا أُتبِعَتْ بجرعات متكررة أو بتسريب مستمر بحيث يصون ذلك تركيز البلازما في المستوى المرغوب (يُصطلح عليها بجرعات المُداومة (Maintenance doses).

كما ترى في (الشكل 4-8)، حالما يبدأ التركيز بالهبوط بعد جرعة التحميل، يبدأ التركيز المُساهَم بالتسريب المستمر بالارتفاع.



(الشكل 4-8): في (أ)، مُثِّلَ التبدُّل في تركيز الدواء كتابع للزمن بَعد بُلْعَة وريدية IV bolus. وفي (ب)، مُثِّل التبدُّل في تركيز الدواء كتابع للزمن بعد بدئ التسريب الوريدي المستمر. وفي (ج)، فقد أعطيت كلا البُلْعة والتسريب المستمر في الزمن 0. البلعة الوريدية هي جرعة التحميل. لاحظ كيف وصل تركيز البلازما بشكل سريع للحالة الثابتة في هذه الطريقة.



الفصل الخامس

استقلاب الدواء والإطراح الكلوي

(Drug metabolism and renal elimination)

الاستقلاب الكبدي

الافراغ الكلوي

الاستقلاب الكبدي (Liver metabolism)

إن الكبد هو المقر الرئيسي لاستقلاب الدواء. وإن مرمى الاستقلاب هو إنتاج مُسْتَقلَبات (Metabolites) تكون قطبية (Polar)، أو مشحونة (Charged)، ويمكن إطراحها بواسطة الكلية. تُسْتَقلَب العوامل الذوابة بالشحم بواسطة الكبد باستخدام مجموعتين من التفاعلات، تدعى الطور I والطور II.

تكتنف تفاعلات الطور I كثيراً نظام الـ P-450. أما تفاعلات الطور II فهي اقترانات (Conjugations)، غالباً مع الجلوكورونيد (Glucoronide).

تُحوّل تفاعلات الطور I الجزيئات أليفة الشحم إلى جزيئات أكثر قطبية بإدخال أو بالكشف عن (Unmasking) المجموعة الوظيفية القطبية، مثل الـ OH- أو NH_2- وتستخدم معظم هذه التفاعلات الإنزيمات الصُغروية (Microsomal P-450 enzymes)، وأن قليلاً من التفاعلات المصنَّفة كطور I لا تفعل ذلك.
إن تفاعلات الطور I هي الأُسس لأحد آليات تآثر الدواء (Drug interaction). يوجد سلسلة كاملة من إنزيمات السيتوكروم (P-450) التي يمكن تثبيطها أو تحريضها. ومن هذه، الـ (CYP3A4) التي تلعب دوراً في استقلاب حوالي 50 ٪ من الأدوية الموصوفة حالياً. يؤثر تثبيط الـ (CYP3A4) بأحد الأدوية على مستويات أي دواء آخر يُستَقْلَب أيضاً بالـ (CYP3A4). وتتضمن بعض الكتب قوائم من الأدوية التي تثبِّط أو تحرض الـ (CYP3A4) لا تحاول حفظ هذه القوائم. كن مُدرِكاً للمشكلة المحتملة وتعلَّم الأدوية المتآثرة الأكثر شيوعا خلال اكتسابك الخبرة.

إن تفاعلات الطور II هي تفاعلات اقتران. إنها تدمج حمض الجلوكورونيك (Glucuronic) أو حمض السلفوريك، أو حمض الأسيتيك، أو أي حمض أميني (Amino acid) مع جزيء الدواء لتجعله أكثر قطبية. وتستطيع الأدوية عالية القطبية بعد ذلك الإنفراغ بواسطة الكلية.

الافراغ الكلوي (Renal excretion)

يَكْتَنِفِ الإطراح الكلوي للأدوية ثلاث عمليات فيزيولوجية: الترشيح الكُبيبي، والإفراز الأنبوبي الداني (Proximal)، وإعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي (Distal).

1- **الترشيح الكُبيبي (Glomerular)**: ينساب الدواء الحرّ خارج الجسم وفي البول ـ ليكون جزءاً من الرشاحة الكُبيبية. وإن حجم الجزيء هو العامل المحدِّد الوحيد عند هذه الخطوة.

2- **الإفراز الأنبوبي الداني**: تُفرز بعض الأدوية بفعَّاليَّة في الأنبوب الداني.

3- **إعادة الامتصاص الأنبوبي القاصي**: قد تنتشر الأدوية غير المشحونة خارج الكلية وتفلت من الإطراح. وقد يُغيِّر تعديل باهاء (pH) البول هذه العملية من خلال تبديل تأيُّن (Ionization) الأحماض والأسس الضعيفة. وقد وُصفت هذه العملية في الفصل الثالث في سياق الانتشار اللافاعل (المُنْفَعِل) للأدوية عبر الأغشية. مع ذلك، يحتاج الدواء لكي يُفرغ أن يكون مشحوناً بحيث يُحْبَس في البول ولا يستطيع عبور الغشاء لينسلّ راجعاً إلى داخل الجسم.

تذكرة: *تُسيطر الأشكال غير البروتونية (A^- و B) عندما يكون الباهاء (pH) أعلى من الباكاف (pK). وتُسيطر الأشكال البروتونية (HA و BH^+) عندما تكون الباهاء (pH) أقل من الباكاف (pK).*

القسم الثاني

الأدوية التي تؤثّر على الجهاز العصبي المستقل

(Drugs that Affect the Autonomic Nervous System)

الفصل السادس: مراجعة للجهاز العصبي المستقل

الفصل السابع: النواهِض كولينيَّة الفعل

الفصل الثامن: المُناهِضَات كولينيَّة الفعل

الفصل التاسع: النواهِض أدرينيَّة الفعل

الفصل العاشر: المُناهِضَات أدرينيَّة الفعل



الفصل السادس

مراجعة للجهاز العصبي المستقل

(Review of the Autonomic Nervous System)

لماذا تُضَمَّن هذه المادة؟

التشريح ذو العلاقة

تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل

المُسْتَقْبِلات

القواعد العامة للتعصيب

لماذا تُضَمَّن هذه المادة؟ (Why include this material?)

لماذا تُضَمَّن مراجعة للجهاز العصبي المستقل في كتاب حول علم الأدوية (الفارمكولوجيا)؟ السبب الرئيسي أن علم الأدوية المُستقل (Autonomic pharmacology) يُسهِّل إذا كان لديك فهم لتشريح وفيزيولوجية الجهاز العصبي المستقل. لذلك، فالمراجعة السريعة للجهاز العصبي المستقل يجب أن تُبَسِّط علم الأدوية. إضافة لذلك، أن علم لأدوية المستقل يشكل أُسس لعلم الأدوية القلبي الوعائي (Cardiovascular) وعلم أدوية (فارماكولوجيا) الجهاز العصبي المركزي. وبالتالي، فتعلُّم الجهاز المستقل بشكل شامل سيَدَّخِر وقتك وجهدك فيما بعد.

من المأمول أنك تعلمت تشريح وفيزيولوجيا الجهاز العصبي المركزي في دروس التشريح والفيزيولوجيا. دعنا نبدأ بامتحان موجز لنرى كم تتذكر ثم ننتقل لمراجعة الحقائق وثيقة الصلة بالموضوع.

املأ الفراغات في الجمل التالية. إذا عملت ذلك بسهولة، فأنت في مستوى جيد ويجب عليك تخطي بقية هذا الفصل.*

1 - تستعمل جميع الألياف قبل العقدة (Preganglionic fibres) في الجهاز العصبي المستقل ناقل ________.

2 - الناقل العصبي الرئيسي في الألياف الوُدية خلف العقد (Sympathetic postganglionic) هو ________.

3 - يسبِّب تنبيه التعصيب الوُدي للعين تقلص العضلة ____ ولذلك، ____ الحدقة.

4 - الخطوة المحُدِّدة للمُعدَّل (Rate-limiting) في تخليق النور ابينفرين هي ____.

5 - المسلك الرئيسي في إنهاء فعل النورإبينفرين هو ________ .

6 - تُتَــواسَطْ أفعال الأسيتيل كولين المُطلق (المتحرر) من الألياف اللاوُدية (Parasympathetic) في الأحشاء بمستقبلات ________ .

7 - المستقبلات الأدرينالية المسيطرة في القلب هي ____.

8 - يسبب تنبيه المستقبلات $\alpha1$ غالباً ________ الأوعية الدموية.

9 - يسبب تنبيه الجهاز العصبي الوُدي ________ في تكوُّن الجلوكوز الجديد (Gluconeogenesis) وتحلل الجليكوجين (Glycogenolysis).

10- يسبب تنبيه المستقبلة $\beta2$ في الرحم الحامل ________ العضلة الملساء.

تتطلب بعض الجمل السابقة منك تزويد معلومات مُدَقَّقَة في الاختيار ببراعة. إذا أكملت الأسئلة كلها بشكل صحيح، فتكون قد عملت بشكل ممتاز. وإذا أكملت معظمها، فتكون قد عملت بشكل جيد. وإذا كنت قادراً فقط على تعبئة قليل من الفراغات، فيرجى متابعة القراءة.

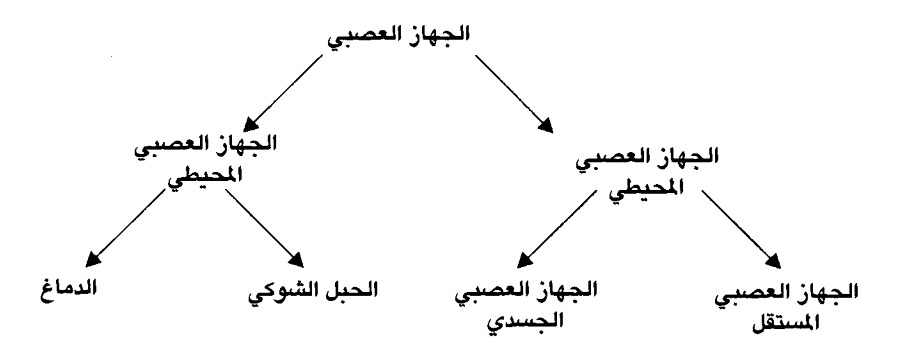
التشريح ذو العلاقة (Relevant anatomy)

يُقَسَّم الجهاز العصبي إلى جزئين رئيسين، الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي (الشكل 6-1). ويتشكَّل الجهاز العصبي المركزي من

---

* *الإجابات: (1) أسيتيل كولين (2) نورإبينيفرين (3) الشعاعية، تتوسع (4)تشكيل ثنائي هيدروكسي فينيل الانين (DOPA) بالتيروزين b- هيدروكسيلاز (5) الاسترداد (Reuptake) (6) موسكارينية (Muscarinic) (7) β_1 (8) تضيق (9) زيادة (10) ارتخاء*

الدماغ (Brain) والحبل الشوكي (Spinal cord). ويحوي الجهاز العصبي المحيطي أي شيء غير ذلك، متضمناً كل المعلومات الحسيَّة الذاهبة للدماغ وكل المعلومات المنسابة لخارج الدماغ. كما يقسم الجهاز العصبي المحيطي إلى فرعين، الجهاز العصبي الجسدي (Somatic) والجهاز العصبي المستقل. إن الجهاز العصبي الجسدي هو بشكل رئيسي الجهاز الحركي(Motor)، والذي يتضمن كل الأعصاب الذاهبة للعضلات. أما الفرع الآخر، الجهاز العصبي المستقل، فهو الجزء الذي نهتم به هنا.



(الشكل 6-1): يُظهِر هذا المخطط التقسيمات الرئيسية للجهاز العصبي.

الجهاز العصبي المستقلّ مسؤول عن صيانة البيئة الداخلية في الجسم (الاستتِبْاب: Homeostasis).

إن معرفة دور الجهاز العصبي المستقل في الاستتباب يجعل من السهل تذكّر الأعضاء الهدف التي تُخدَّم بهذا النظام. من الواضح أن الجهاز القلبي الوعائي يحتاج لتنظيم، ولكن تحتاج أيضاً العضلة الملساء للسبيل المعدي المعوي ومختلف الغدد خلال الجسم أن تكون مرصودة باستمرار. دعنا نأخذ بالاعتبار أولاً بعض النقاط الحقيقية حول الجهاز العصبي المستقل الكامل قبل أن نفصِم الجهاز إلى أجزاء.

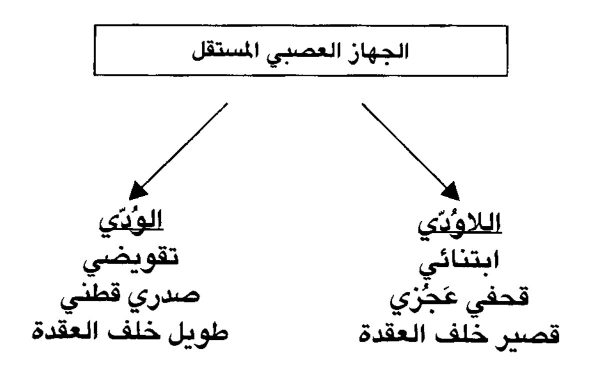
يُتَطَلَّب عَصبونين (Neurons) ضمن الجهاز العصبي المستقل للوصول إلى العضو الهدف، عَصبون قبل العقدة (Preganglionic neuron) وعَصبون خلف العقدة (Postganglionic neuron).

يتأصَّل العَصبون قبل العقدة في الجهاز العصبي المركزي. ويُشكل مَشبَك (Synapse) مع العَصبون خلف العقدة، الذي يتوضع جسم خليته في العقد المستقلة (Autononic ganglia). وهذا بسيط بصورة كافية.

تُطلِق **جميع** العَصبونات قبل العقدة الأسيتيل كولين كناقل لها. ويرتبط الأسيتيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic) في الخلية خلف العقدة.

إن العبارة السابقة هي قاعدة عامة. ولسوف نعود للناقل والمستقبلات بتفصيل أكثر لاحقاً.

يُقسَّم الجهاز العصبي المستقلّ الى جهاز وُدي (Sympathetic) وجهاز لاوُدي (Parasympathetic) (الشكل 6-2).



(الشكل 6-2): توضيح للشعبتين الاثنتين للجهاز العصبي المستقبل. ومع بعض الملامح الرئيسية لكل منهما.

إن الجهاز الوُدي تقويضي (Catabolic)، ويعني أنه يحرق طاقة. إنه الوحيد المُكتَنَف في استجابة القتال ـ أو ـ التهرُّب (Fight-or-flight). إذا تذكرت ذلك، تُصبح معظم تأثيرات الجهاز العصبي الوُدّي لها معنى (محسوسَة). ويُدعى الجهاز العصبي الوُدّي أيضاً الجهاز الصدري القطني (Thoracolumbar) لأن العُقَد تتوضع بجانب العمود الفقري في نواحي الصدر (Thoracic) والقَطَن (Lumbar)

إضافة لذلك، وبما أن العُقَد مثَبَّتَة على طول الظهر، فتكون الألياف خلف العقدة طويلة الى حد بعيد. وتُشكّل المحاور (Axons) قبل العقدة ضمن الجهاز الوُدي مَشابك (Synapses) مع العديد من الخلايا خلف العقدة، مما يعطي هذا الجهاز فعلاً واسع الانتشار. لاحظ أن ذلك مُتَّسِق مع استجابة القتال - أو - التهرُّب.

إن الجهاز اللاوُدي (Parasympathetic) ابتنائي (Anabolic)، ويعني أنه يحاول أن يحفَظْ الطاقة. وأحياناً ما يدعى الجهاز القحفي العَجُزي (Craniosacral). وتوجد العَصبونات قبل العقدة في جذع الدماغ وفي الناحية العَجُزية (Sacral) من الحبل الشوكي. تتوضع العُقَد في الجهاز اللاوُدي أقرب الى الأعضاء الهدف (ليست مثبَّتة على طول العمود الفقري). ولذلك، تميل المحاور (Axons) قبل العقدة لأن تكون طويلة وتكون الألياف خلف العقدة أقصر. يميل المحور الواحد قبل العقدة ضمن الجهاز اللاوُدي لتشكيل مَشبك مع خلية واحدة أو خليتين خلف العقدة، معطياً فعلاً أكثر تموضعاً للجهاز اللاوُدي.

> تُطلِق **جميع** الألياف اللاوُدية خلف العقدة الأسيتيل كولين. ويتآثر (Interacts)الأسيتيل كولين في العضو الهدف مع المستقبلات الموسكارينية (Uscarinic).

إن الكلمة المفتاح (Keyword) هنا هي **جميع (All)**. وهي أكثر مع المستقبلات الموسكارينية لاحقاً.

> تُطلِق معظم الألياف الوُديَّة خلف العقدة النورإبينفرين. ويتآثر النورإبينفرين في العضو الهدف مع ضرب من المستقبلات.

الكلمة المفتاح هنا هي معظم (Most). يستخدم معظم الجهاز الوُدي النور إبينفرين، ولكن يوجد أيضاً الأسيتيل كولين (في الغدد العَرَقيَّة). إضافة لذلك، إن لُب الكُظْر (Adrenal medulla) يعتبر جزء من الجهاز العصبي الوُدي ويُطلِق الإبينفرين (Epinephrine) (80٪) والنورإبينفرين. لاحظ أيضاً أن النورإبينفرين (NE) مكافئ للنور أدرينالين (Noradrenaline)، وأن الإبينفرين (EPI) مكافئ للأدرينالين (Adrenaline) [من هنا المصطلح أدريني (أدرينالي الفعل) Adrenergic].

تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل (Synthesis, storage, release, and removal of transmitters)

إن تخليق، وتخزين، وإطلاق، ونزع النواقل هام لأنه يوجد أدوية تستهدف كل من هذه الخطوات. ليس من الضروري حقاً حُفظ السبيل التام لتخليق كلّ ناقل عصبي؛ ومع ذلك، فبعض النقاط هامة. دعنا نبدأ بالأسيتيل كولين (Acetylcholine).

يتخلّق الأسيتيل كولين من أسيتيل تميم الإنزيم acetyl (Acetyl Co A)] conezyme A] والكولين. ويُنهى فعله بالأسيتيل كولينستراز (Acetylcholinesterase).

من السهل تذكر طلائع الأسيتيل كولين من لفظ اسمه. لاحظ أن (acetyl Co A) زائد كولين (Choline) يعطي أسيتيل كولين (Acetylcholine) وبطريقة مماثلة، فالنهاية «إستِراز» (Esterase) تَستَعرِف الإنزيم التي تُحطِّم الأسيتيل كولين.

دعنا نتحول الآن الى النورإبينفرين وقريبه النسبي، الإبينفرين. فمن المهم معرفة سبيل تخليق هذين المركبين، بالاسم على الأقل (الشكل 6-3). وقد تُحاول تذكّر تفاصيل الكيمياء الحيوية إذا كان لديك الوقت.

إن الخطوة المحدِّدة للمُعدَّل في تخليق النورإبينفرين والإبينفرين هي تحويل التيروزين (Tyrosine) إلى دوبا (DOPA) (4،3 ثنائي هيدروكسي فينيل آلانين) بالتيروزين بيتا هيدروكسيلاز (Tyrosine β-hydroxylase).

تبدو هذه الخطوة كسؤال فحص في مكان غير متوقع نوعاً ما، رغم أنها ليست هامة جداً فارماكولوجياً.

يُنهى تأثير النورإبينفرين بشكل سائد باسترداده إلى العَصبون الذي أُطلِق منه.

ويمكن أن يُعَطَّل النورإبينفرين أيضاً بإنزيمات الكبد (معظمه) والدماغ (بعضُه). تدعى الإنزيمات المدَرِّكة (COMT) (كاتيكول ـ أوكسي ـ ميثيل ترانسفيراز (Catechol-*o*-methyltransferase)) والأكسيداز أُحادي الأمين

(Monoamine oxidase; MAO). وتأتي الأكسـيداز أحـادية الأمين (MAO) بشكلين اثنين: A و B.

دوبا ← تيروزين

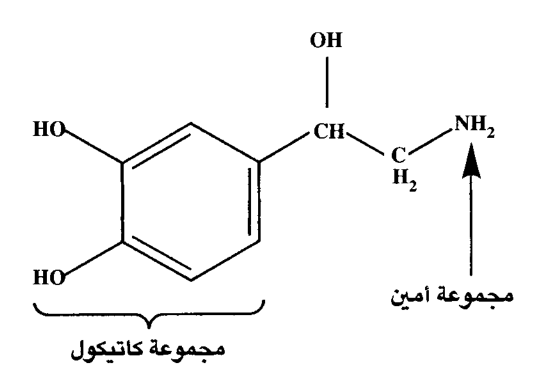
دوبامين

نورإبينفرين ← إبينفرين

(الشكل 6-3): يوضح هذا الشكل تخليق النورإبينفرين والإبينفرين. لاحظ العلاقة القريبة بين الدوبامين، والنورإبينفرين، والإبينفرين.

تلعب الكاتيكول أوكسي ميثيل ترانسفيراز (COMT) بشكل خاص في الكبد دوراً رئيسياً في استقلاب الإبينفرين والنورإبينفرين المنطلقان داخلياً (الدوران) والمُعطيان خارجياً.

ملاحظة: ستَسمَعْ كثيراً بالمصطلح كاتيكولامين (Catecholamine). ويشير ذلك إلى بِنية هذه المجموعة من المركبات. فلديها مجموعة كاتيكول ومجموعة أمين، كما يظهر في (الشكل 6-4).



(الشكل 6-4): يُوضح هذا الشكل البنية العامة للكاتيكولامين. تتكون مجموعة الكاتيكول من حلقة بنزين (Benzene) مع مجموعتي هيدروكسيل.

المُستَقْبِلات (Receptors):

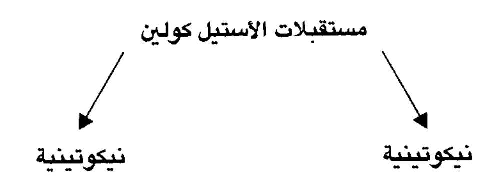
ربما تعلم، في هذه النقطة، أنه يوجد أصناف من المُستَقْبِلات للنواقل العصبية. وينفصم كل صنف بدوره إلى نُميطات (Subtypes).

فمن الآن لا تقلق حول النُميطات، واهتم بالصنف الكبير. ودعنا لأجل البساطة ندرس أولاً مُستقبلات الأسيتيل كولين.

يوجد صنفين رئيسيين من المستقبلات للأسيتيل كولين، موسكارينية (Muscarinic) ونيكوتينية (Nicotinic) (الشكل 6-5).

ويوجد نُميطات للمستقبلات الموسكارينية (M_1، M_2، وهكذا)، كما يوجد نمطان من المستقبلات النيكوتينية على الأقل. لا تحاول حفظ هذه النميطات حتى تفهم الصنف الأكبر.

جميع الألياف اللاوُدية خلف العقدة تُطلق أسيتيل كولين. ويتآثر الأسيتيل كولين في العضو الهدف مع المستقبلات الموسكارينية.



(الشكل 6-5): يُوضح هذا الشكل نمطي مستقبلات الأسيتيل كولين.

يجب أن تبدو هذه المعلومات مألوفة، لأنه قد سُلِّط الضوء على نفس البيان في إطار سابق. وقد وُجدت هذه المستقبلات الموسكارينية بشكل سائد في الأحشاء (السبيل المَعدي المِعوي GI tract).

توجد المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة الحركية الانتهائية (Motor end plate)، وفي جميع العقد المستقلة (Autonomic ganglia)، وفي لُبّ الكُظر.

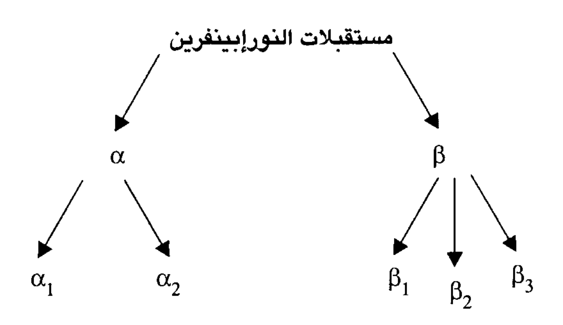
أتذكر الجُملة العصبية الجسدية، التي تتحكَّم بالحركة؟ إنها تستخدم الأسيتيل كولين، وإن كل المستقبلات نيكوتينية. أتذكر العُقد المستقلة التي توجد في كلا الفرعين الوُدّي واللاوُدّي؟ تُطلِقْ جميع الألياف قبل العقدة الأسيتيل كولين، الذي يتآثر مع المستقبلات النيكوتينية. كوِّن بشكل ببساطة ملاحظة ذهنية بأن لُب الكُظر يحوي مستقبلات نيكوتينية ولسوف يتحقق لك ذلك.

والآن الى مستقبلات النورإبينفرين. فكثيراً ما يجدها الطلاب مزعجة وصعبة التعلّم.

تقسم مستقبلات النورإبينفرين إلى مستقبلات ألفا (α) وبيتا (β). ويقسم كل من هذه المستقبلات ثانية، إلى α_1 وα_2، وβ_1 و β_2، وβ_3، على التوالي.

هناك مستقبلات α، β أخرى، ولكنك يجب أن تُركّز هنا على النُميطات الخمسة الظاهرة في (الشكل 6-6) توجد هذه المستقبلات في أعضاء هدفية خاصة. فمثلاً، يحوي القلب (Heart) مستقبلات β_1 بينما توجد مستقبلات β_2 في العضلة الهيكلية (Skeletal muscle)، والأوعية الدموية (Blood vessels) والعضلة الملساء الشُعَبيَّة (Bronchial smooth muscle)، وتوجد المستقبلات β_3 في النسيج الشحمي (Adipose tissue).

إن هذا التوضُّع لنمط المُستَقبِل هو أساس المعالجة الدوائية. بهدف توجيه فعل الدواء الى العضو الصحيح فقد استعرفت الأدوية (أو صُمِّمت) بحيث تؤثر فقط على نمط واحد أو نمطين من المستقبلات. وهذا مبدأ هام جداً في علم الأدوية والمعالجة الدوائية.



(الشكل 6-6): يُوضح هذا الشكل نُميطات المستقبلات للنورإبينفرين.

القواعد العامة للتعصيب (General rules of innervation)

ثمة أعضاء كثيرة معصَّبة بكلا الجهازين العصبيين الوُدّي واللاوُدّي. وللجهازين تأثيرات متعاكسة في معظم الأحوال.

يميل الجهازان العصبيان الوُدّي واللاوُدّي عندما يُعصِّب كلا هما نفس جهاز العضو لأن يملكا أفعالاً متعاكسة. تذَكَّر عند دراسة هذه الأفعال أن الجهاز الوُدّي (مهما كان نمط المستقبلة المُكْتَنَفة) يتواسط استجابة القتال ـ أو ـ التهرّب. فمثلاً، يُعصب كلا الجهازين الوُدي واللاوُدي القلب. يزيد الجهاز الوُدي سرعة القلب (Heart rate) والقَلوصية (Contractility) من أجل عمل أسرع، بينما ينقص الجهاز اللاوُدي سرعة القلب (من أجل حفظ الطاقة). وإن الاستثناء الوحيد لقاعدة التأثير المعاكس هو الغدد اللعابية (Salivary glands). فيزيد كلا الجهازين الوُدّي واللاوُدّي الإفراز في الغدد اللعابية، ولكن الإفرازات هي مختلفة الأنماط.

تتضمن الأعضاء الهامة التي تستقبل التعصيب من كلا الجهازين العصبين الوُدّي واللاوُدّي القلب، والعين، والعضلات الملساء الشُعَبيَّة، والعضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي، والعضلات الملساء للمسلك التناسلي البولي.

في الإطار السابق، لاحظ غياب العضلات الملساء خلال الجهاز الوعائي (في الشرايين).

في حالة الراحة (ليس في أوضاع القتال - أو - التهرّب)، تُضبَّط معظم الأعضاء المُعصَّبة بشكل مزدوج بالجهاز اللاوُدّي.

إن اعتماد (Dependence) الحالة هذه هام عند دراسة فعل الدواء. ففي الراحة، فإن الدواء الذي يحصر تأثيرات النورإبينفرين (الوُدّية) سيكون له تأثير قليل. بينما سيكون للدواء الذي يحصر تأثيرات الأسيتيل كولين في المستقبلات الموسكارينية (اللاوُدّية) تأثير قوي. وعلى نحو متباين، فسيكون لُمحصِّر النورإبينفرين تأثير أكبر في الوضع الذي تهيمن عليه استجابة القتال - أو - التهرّب [مثل الرضح الحاد (Acute trauma) أو الوضع المكرِب جداً].

تتضمن معظم الكتب جدولاً مفصَّلاً عن الأعضاء الهدف مُدرجاً تأثيرات تفعيل الجهاز العصبي الوُدّي مقابل اللاوُدّي. انظر خلال الجدوَل وعلِّل أولاً الاستجابات الوُدّية لاستجابة القتال - أو - التهرّب: فيجب أن تتوسع الحدقتان، ويجب أن يزيد سرعة وقَلوصيَّة القلب، كما يجب أن تتوسع الشُعيبات (Bronchioles)، ويُغلَق المسلك المعدي المعوي [ترتخي الجدران وتتقلص المَصرَّات (Sphincters)]، ويجب أن تُغلَق المثانة (Bladder) (ترتخي الجدران وتتقلص المَصرَّة)، كما ويجب أن يُحوَّل الدم من المسلك المعدي المعوي والجلد الى العضلات. ويجب أن يزيد الاستقلاب إمداد الجلوكوز. وهذا أمر منطقي ولا يحتاج لأن يُحفظ.

إن معظم العضلات الملساء الوعائية معصبة بالجهاز العصبي الوُدّي فحسب. وهذا يعني أن ضغط الدم والمقاومة المحيطية مُضبَّطان بالجهاز العصبي الوُدّي.

تذكّر أن العضلات الملساء الوعائية هي المثال الرئيسي للعضو الهدف الذي لايحتوي على تعصيب مزدوج.

يُسبب تقلص العضلة الشعاعية (Radial) (تعصيب وُدّي) توسيع (Dilation)، أو توسع الحدقة (Mydriasis) (استجابة وُديّة متوقعة)، بينما يسبب تقلص العضلة الدائرية (Circular) (تعصيب لاوُدّي) تضييق (Constriction) أو تَقبُّض الحدقة (Miosis) (استجابة لاوُدّية متوقعة).

يمكن للاستجابات في العين أن تُربِك الطلاب. أحد الطرق لتذكّر هذه الاستجابات هو بإدراك أن العضلة الشعاعية (Radial) تسبب توسيع (Dilation) توسع الحدقة (Mydriasis) وتسبب العضلة الدائرية (Circular) تضييق (Constriction) تقبض الحدقة (Miosis) (حيث لا يوجد أي حرف "d" بأي من الكلمات المتعلقة بالتضييق). أثناء الفحص التالي لعينك، إذا ما وسّع الطبيب حدقتيك، اسأل ماذا يوجد في القطرات.

إن القلب هو المقر (Site) الرئيسي للمستقبلات β_1.

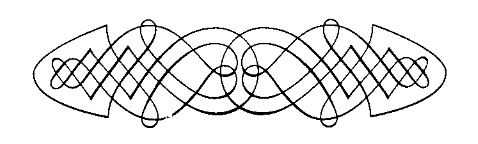
إذا كان الدواء نوعياً للمستقبلات β_1، فالتأثير الرئيسي سيكون على القلب. وإن المستقبلات β_1 مُكْتَنَفَة أيضاً في إطلاق الرينين (Renin) من الكلية.

إن تفعيل المستقبلات β_2 يرخي العضلات الملساء.

وهذا نوعاً ما أمر عمومي، ولكنه مفيد في مساعدة تنظيم تَعَلُّمك. وتوجد العضلات الملساء التي تحوي مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية (مؤدية لتوسيع الأوعية Vasodilation)، والمسلك المعدي المعوي، والجدران الشُعبيَّة، وجدار المثانة، وفي الرحم الحامل.

يسبِّب تفعيل المستقبلات α تقلُّص (Contraction) أو تضيُّق (Constriction)، وفي الأغلب تضيُّق الأوعية (Vasodilation).

مرة أخرى، هذا البيان مفيداً في تنظيم تَعَلُّمك رغم أنه للتبسيط. يُقلِّص تفعيل المستقبلات α الأوعية الدموية في السبيل المعدي المعوي، ويُقلِّص العضلة الشعاعية في العين، ويُقلِّص المصرّات في أماكن متنوعة، ويتواسط الدفق (القذف:Ejaculation). هذا الأخير هو التأثير الوحيد للجهاز العصبي الوُدّي الذي لا يتطابق بشكل صِرْف مع استجابات القتال ـ أو ـ التهرُّب.



الفصل السابع
النواهض كولينيَّة الفعل
Cholinergic Agonists

تنظيم الصنف

النواهِض كولينيَّة الفعل المباشرة

مُثبِّطات الكولينسْتيراز

تنظيم الصنف (Organization of class)

يهتم هذا الفصل، في الحقيقة، بجميع الأدوية التي تزيد النشاط في العَصبونات كولينية الفعل، وتدعى أحياناً، مُحاكِيات كولينية (لأنها تُحاكي فعل الأسيتيل كولين)، رغم أنني قد عنونت هذا الفصل «النواهض كولينية الفعل». ويوجد هدفين رئيسيين لفعل الدواء: المُستقبِلة خلف العقدة وإنزيم الأسيتيل كولينسْتيراز الذي يُحطم الأسيتيل كولين.

تملك النواهض كولينية الفعل المباشرة فعلاً مباشراً على مستَقبِلة الأسيتيل كولين. وبعض الأدوية نوعية للمستقبلة الموسكارينية؛ بعضها نوعي للمستَقبِلة النيكوتينية.

ذَكِّر نفسك أولاً، أين توجد المستَقبِلات النيكوتينية والمستَقبِلات الموسكارينية.

1- **جميع** العقد المستقلة فيها مستَقبِلات نيكوتينية.

2- **جميع** المستَقبِلات في المَوْصِل العضلي العصبي (Neuromuscular junction) هي مستَقبِلات نيكوتينية.

3- **جميع** الأعضاء الهدف للجهاز العصبي اللاودِّي فيها مستَقبِلات موسكارينية.

وبالطبع، توجد مستَقبِلات أخرى كولينية الفعل، مثل تلك المتوضعة في

الجهاز العصبي المركزي (CNS) والغدد العَرَقيَّة المُعصَّبة بالجهاز العصبي الودي. ركِّز على تعلُّم الأنماط الثلاثة المذكورة أعلاه من الآن وأضف الأنماط الأخرى لاحقاً.

تفعل المحاكيات كولينية الفعل غير المباشرة بحصر استقلاب الأسيتيل كولين بواسطة الكولينسْتيراز. وتزيد هذه الأدوية بشكل مؤثِّر تركيز الأسيتيل كولين في جميع المَشابِك كولينية الفعل (Cholinergic synapses).

يدعى الإنزيم النوعي للأسيتيل كولين بالأسيتيل كولينسْتيراز، إذ يوجد في كلا الأغشية قبل وخلف المَشبكية. ويوجد إنزيمات كولينسْتيراز أخرى تستقلب أيضاً الأسيتيل كولين والأدوية ذات البِنى المشابهة له. وكثيراً ما تدعى إنزيمات الكولينسْتيراز الأخرى هذه بالكولينسْتيراز الكاذبة (Pseudocholinesterase) أو الكولينسْتيراز اللانوعية، وهي وافرة في الكبد. لقد دُرست جيداً البنية والكيمياء الحيوية للأسيتيل كولينسْتيراز وتعتبر قصة مهمة. ويمكن أن توجد التفاصيل في معظم الكتب.

يُنتج تفعيل المستقبلات الموسكارينية الاستجابات التالية:

العين	تَقبُّض الحدقة (تضيُّق الحدقة)
الجهاز القلبي الوعائي	نقص في سرعة القلب
الجهاز التنفسي (Respiratory)	تضيُّق شُعَبي وزيادة الإفرازات
السبيل المعدي المعوي (GI)	زيادة الحركية، وارتخاء المَصرات
السبيل التناسلي البولي(GU)	ارتخاء المَصرات وتقلُّص جدار المَثانة
الغدد	زيادة الإفرازات

ويُنتج تفعيل المستقبلات النيكوتينية تقلُّص العضلة (ارتجاف حزَمي وضعف).

يمكن التكهُّن بهذه التأثيرات اعتماداً على معرفتك لتأثيرات الجهاز العصبي اللاودي. ولذلك، فهذه مراجعة وليست قائمة لأشياء جديدة للتعلّم. (نحاول جعل ذلك بسيطاً).

النواهِض كولينيَّة الفعل المباشرة (Direct cholinergic agonists)

إسترات	(Esters)	القَلَوانيات	(Alkaloides)
بيثا نيكول	***(Bethanechol)***	أريكولين	(Arecoline)
كارباكول	(Carbachol)	موسكارين	(Muscarine)
ميثاكولين	(Methacholine)	بيلوكاربين	(Pilocarpine)

تقسم هذه الأدوية تقليدياً الى مجموعتين: إسترات الكولين والتي تتعلق بنيوياً بالأسيتيل كولين (مشار لها بـ «ـ كول ـ» chol في أسمائها)، وقَلَوانيات والتي لاتتعلق بالأسيتيل كولين وهي عموماً مشتقات نباتية. إن السبب الوحيد الذي يجعل هذا التميز هاماً هو القَلَوانيات بسبب أن البنية المعقدة لها لا تستقلب بالكولينسْتيراز.

إن تأثيرات **جميع** هذه العوامل هي موسكارينية بشكل شامل.

إن البيان السابق هو عمومياً وليس حقيقة كُلّيَّة. ومع ذلك، فإن الأدوية المفيدة علاجياً في التراكيز المعقولة هي موسكارينية. وقد ذُكرت تأثيرات هذه الأدوية سابقاً، ولكن يمكن أن تُستخرج أيضاً من معرفتك بالجهاز العصبي اللاودي. وتتعلق الفروقات بين الأدوية بمقاومتها لنشاط الكولينسْتيراز ونوع المستقبلات النيكوتينية.

يستخدم **البيثانيكول (Bethanechol)** في معالجة الاحتباس البولي.

إن للبيثانيكول الفائدة الإكلينيكية الأعظم من بين أدوية هذه المجموعة. ويستخدم لمعالجة مرضى الاحتباس البولي في الفترة التالية للجراحة أو لدى هؤلاء المصابين بالمثانة عصبية المنشأ (Neurogenic bladder).

تتعلق التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية مباشرة مع تآثرها مع المستقبلات الموسكارينية.

إذا كنت تعرف أفعال هذه الأدوية، فستعرف أيضاً تأثيراتها الجانبية التي تُذكر غالباً لهذه الأدوية، والتي تشمل التعرق (Sweating) (زيادة إفراز العرق)،

والإلعاب (Salivation)، والضّائقة في السبيل المعدي المعوي، ومِعِوص(Cramps) بسبب زيادة التحرك (Motility).

النيكوتين ناهض مباشر في المستقبلات النيكوتينية.

يستعمل النيكوتين علاجياً لمساعدة المرضى في التوقف عن التدخين.

مُثبِّطات الكولينستيراز (Cholinesterase inhibitors)

غالباً ما تُقسم هذه الأدوية الى مجموعتين أو ثلاثة بالاعتماد على بِنياتها. وتظهر كلمات مثل *أحادي ـ رباعي أمين (Mono- quaternary amine)*، *رباعي أمين ـ مضاعف*، *كاربامات*، *وفسفات عضوية* في كثير من الكتب المدرسية كأسماء للمجموعات الفرعية (Subgroups) هذه. ولتحقيق غاياتنا سوف نقسم هذه المجموعات الى مجموعتين: مثبطات قابلة للعكس (Reversible inhibitors)، وهي حَلُولة بالماء، ومثبطات غير قابلة للعكس (Irreversible inhibitors) (الفسفات العضوية)، وهي حَلُولة بالشحم.

مثبطات قابلة للعكس	مثبطات غير قابلة للعكس
إدروفونيوم (Edrophonium)	***دي إيزوبروبيل فلورو فسفات (Diisopropyl fluorophosphate)***
نيوستجمين (Neostigmine)	***إكوثيوفات (Echothiophate)***
بيريدوستجمين (Pyridostigmine)	***إيزوفلوروفات (Isoflurophate)***
أمبينونيوم (Ambenonium)	***مالاثيون (Malathion)***
ديميكاريوم (Demecarium)	***باراثيون (Parathion)***
فيزوستجمين (Physostigmine)	***سارين (Sarin)***
	سومان (Soman)

تتضمن المثبطات القابلة للعكس رباعيات الأمين والكاربامات وهي الأدوية المفيدة إكلينيكياً. وتتنافس مع الأسيتيل كولين على المقر الفعال في إنزيم

الكولينستيراز. وتتضمن هذه المجموعة الأدوية ذات نهايات الأسماء «(-stigmine) ـ ستجمين» و « (-nium) نيوم».

تُفسفِر المثبطات الغير قابلة للعكس الإنزيم وتُعطِّله. وتُستعمل مثبطات الكولينستيراز هذه بشكل واسع كمبيدة للحشرات (Insecticides) ويُشار لها بشكل شائع غازات الأعصاب. وتعبر بسرعة جميع الأغشية، متضمِّنة الجلد والحائل الدموي الدماغي لأن الفسفات العضوية حلولة بالشحم.

لهذه الأدوية نفس الأفعال جميعها (والتأثيرات الجانبية) مثل الأدوية ذات الفعل المباشر (الموسكارينية). إضافة لذلك، فإن لها تأثيرات على المَوصِل العصبي العضلي (نيكوتينية) لأنها تزيد تركيز الأسيتيل كولين.

تُسبب هذه الأدوية نفس التأثيرات الجانبية مثل النواهض كولينية الفعل المباشرة. ولا شيء جديد هنا. كما تؤثر أيضاً على المستَقبِلات النيكوتينية، وبشكل أوّلي على الموصل العصبي العضلي، وهذه هي أُسس استعمالها العلاجي. وتُسبب ارتجافاً حزَمياً (Fasciculation) وضعفاً عند الناس الطبيعيين وتستطيع تحسين قوة العضلة عند مرضى الوهن العضلي الوخيم (Myasthenia gravis). والوهن العضلي الوخيم هو مرض مناعي (Immune disease) حيث يحدث فَقْد في مستَقبِلات الأسيتيل كولين في الموصل العصبي العضلي، منتجاً ضعفاً وقابلية للتعب في العضلة الهيكلية.

وتستطيع هذه الأدوية التأثير على الجهاز كوليني الفعل في الجهاز العصبي المركزي (CNS)، إذا استطاع الدواء عبور الحائل الدموي الدماغي. تتراوح التأثيرات من رُعاش (Tremor)، وقلق (Anxiety)، وتململ (Restlessness) إلى سُبات (Coma). وتعبر الفسفات العضوية بسرعة إلى الجهاز العصبي المركزي (CNS)، بسبب ذوبانيتها في الشحم.

يستعمل **الإدروفونيوم (Edrophonium)** في تشخيص الوهن العضلي الوخيم.

الإدروفونيوم مثبط للكولينستيراز قصير المفعول ويُعطى داخل الوريد للمرضى المشتبه بأن الضعف لديهم سببه الوهن العضلي الوخيم. ولسوف

يُحسّن الدواء بشكل مفاجئ (دراماتيكي) قوة العضلة إذا كان لدى المرضى وهن عضلي وخيم. ماذا تعتقد أن تكون تأثيرات إعطاء مثبط الكولينستيراز إذا لم يكن لدى المرضى وهن عضلي وخيم؟*

يستعمل ***النيوستجمين*** *(Neostgmine)*، ***والبيريدوستجمين*** ***(Pyridostigmine)***، والأمبينونيوم (Ambenonium) في معالجة الوهن العضلي الوخيم.

تفعل هذه الأدوية الثلاثة بنفس طريقة الإدروفونيوم، ولكنها ذات فعل أطول. ولذلك، تستعمل في المعالجة وليس للتشخيص.

إن الاستعمالات الأخرى لمثبطات الكولينستيراز القابلة للعكس هي في معالجة الزَرَق مفتوح الزاوية (Open angle glaucoma) ولِعَكْس الحِصار العصبي العضلي غير مُزال الاستقطاب بعد الجراحة.

وتُوصف عدة أدوية من هذه المجموعة لهذه الاستعمالات. يمكنك حفظ بعض منها إذا كان لديك الوقت.

لا يوجد استعمالات علاجية لمثبطات الكولينستيراز غير القابلة للعكس.

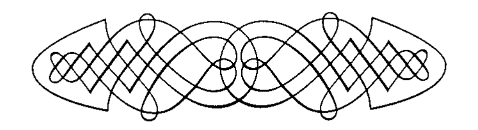
هذه العوامل ذات أهمية بسبب الكيمياء الحيوية المُكتَنَفَة في تآثر الدواء ـ الإنزيم وبسبب التسمم الشائع بهذه العوامل.

يستعمل ***البراليدوكسيم*** *(Pralidoxime)* ***والأتروبين****(Atropine)* لمعالجة التسمم بالفسفات العضوية.

تُفَسفِر الفسفات العضوية إنزيم الكولينستيراز، وبالتالي تُعطِّله. ويستطيع البراليدوكسيم (Pralidoxime) أن يُحلْمِه (Hydrolyze) رابط الفسفات فيَستَنشِط الإنزيم. هذه الأعمال جيدة إذا لم يكن مركب الإنزيم ـ فُسفات «قديماً Aged» (وهذه قصة معقدة جداً لأن تُتَضَمَّن في هذا الكتاب، ولكنها مهمة إلى حد بعيد). إضافة لذلك، فإن البراليدوكسم ليس فعَّالاً في عكس تأثيرات الفسفات العضوية على

** قد تتضمن هذه التأثيرات زيادة الإفرازات ومَغْص السبيل المعدي المعوي (بسبب زيادة التحرك (Motility).*

الجهاز العصبي المركزي (CNS) لأنه لا يَعْبُر الحائل الدموي الدماغي. ويمكن استعمال الأتروبين (مُناهضة موسكارينية) أيضاً في التسمم بالفسفات العضوية لأنه يُحصِر تأثيرات زيادة الأسيتيل كولين، ولكن فقط عند المستَقبِلات الموسكارينية. فليس له تأثير على الموصل العصبي العضلي (نيكوتيني).





الفصل الثامن

المُناهِضَات (الضَواد) كولينيَّة الفعل

(Cholinergic Antagonists)

تنظيم الصنف

المناهضات (الضواد) الموسكارينية

المُحصِرات العُقْديَّة

المُحصِرات العصبية العضلية

تنظيم الصنف (Organization of class)

تُناهض أدوية هذه المجموعة تأثيرات الأسيتيل كولين. ومعظم هذه الأدوية مناهضات (ضواد) مباشرة على المستَقبِلة النيكوتينية أو الموسكارينية. تعمل بعض هذه الأدوية على قناة الأيون (Ion) المرتبطة مع المستَقبِلة النيكوتينية ولايزال بعضها الآخر يُحصر إطلاق الأسيتيل كولين.

المُناهِضَات (الضَوَاد) الموسكارينية (Muscarinic antagonists)

الأتروبين (Atropine) هو المُناهِضَة (الضَادَة) الموسكارينية النموذجية.

من المفيد في هذه المجموعة من المركبات أن ندرس دواءً نموذجياً ثم نقارن به الأدوية الأخرى. والأتروبين هو الدواء النموذجي للمُناهضات (للضواد) الموسكارينية.

جميع المُناهضات (الضواد) الموسكارينية هي مُناهضات (ضواد) تنافسية لارتباط الأسيتيل كولين بالمستَقبِلة الموسكارينية.

تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين في الارتباط مع المستقبلة الموسكارينية. وليس لها فاعلية داخلية المنشأ (Intrinsic activity). وبعبارة أخرى، ليس لها أي تأثير في غياب الأسيتيل كولين.

إن التأثيرات والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية معاكسة للأدوية المدروسة في الفصل السابق (المحاكيات الكولينية: Cholinomimetics).

العين	توسيع الحدقة، وشلل العضلة الهدبية (Cycloplegia)
	عدم وضوح الإبصار (Blurred vision)
الجلد	نقصان التعرق، وبيغ (Flushing)
السبيل المعدي المعوي (GI)	نقصان الحركية والإفرازات
القلبي الوعائي	زيادة سرعة القلب (الجرعات العالية)
التنفسي	توسع شُعَبي ونقصان الإفراز
التناسلي البولي (GU)	احتباس بولي
الجهاز العصبي المركزي (CNS)	نُعاس، وهلاوس (Hallucinations)، وسُبات (غيبوبة).

قارن هذه التأثيرات مع تلك المذكورة في الإطار المقابل في الفصل 7. أهم شيء للتذكُّر هو التأثيرات الجانبية الشائعة للأدوية ذات الخواص المضادة للفعل الكوليني لكثير من أدوية الجهاز العصبي المركزي (CNS)؛ هي، جفاف العينين، وجفاف الفم، وضبابية الإبصار، والإمساك (Constipation)، والاحتباس البولي. إذا أتقنت التأثيرات المضادة للفعل الكوليني الآن، فسوف يُنقذك ذلك من جهد كبير لاحقاً.

يتوافر حالياً الكثير من المُناهِضَات (الضواد) الموسكارينية وليس لجميع أسمائِها أهمية متشابهة. وقد تفيد هنا بعض تمارين تعرف الأسماء.

المُناهِضَات (الضواد) الموسكارينية

أتروبين (Atropine)	بنزوتروبين (Benztropine)	بيرينزيبين (Pirenzepine)
إبراتروبيوم (Ipratropum)	سيكلوبنتولات (Cyclopentolate)	بروبانثيلين (Propantheline)
سكوبولامين (Sopolamine)	دي سيكلومين (Dicyclomine)	تولتيرودين (Tolterodin)
	جليكوبيرولات (Glycopyrrolate)	تري هيكسيفينيديل (Trihexyphenidyl)
	أوكسي بوتينين (Oxybutynin)	تروبيكاميد (Tropicamide)

لبعض هذه الأدوية استعمال خاص. فتعلَّم أسماء هذه الأدوية أولاً ثم أضف الآخرى لاحقاً.

تُستعمل المُناهضات (الضواد) الموسكارينية قُبيل الجراحة لإنقاص الإفرازات.

يستعمل السكوبولامين (Scopolamin) للوقاية من داء الحركة (Motion sickness).

إن للسكوبولامين تأثير في الجملة العصبية المركزية (CNS) لإنقاص داء الحركة. ويعطى عادة باستعمال رُقعة بطريق الجلد (Transdermal patch).

يستعمل **الإبراتروبيوم (Ipratropium)** في معالجة المرض الرئوي الانسدادي المزمن (Chronic obstructive pulmonary disease;COPD) لإحداث توسيع الشُعَب.

كما تعلَم من الفصل السادس، يؤدي تفعيل المستقبلات β_2 الى ارتخاء

العضلة الملساء في الشجرة الشُعَبية. وبالتالي، تُنتِجْ نواهض β_2 توسيع الشُعَب. وكذلك تفعيل المُناهضات (الضواد) الموسكارينية، مثل الإبراتروبيوم (Ipratropium). ويجب معرفة الفيزيولوجية المَرَضيَّة المُستَبطِنة للمرض الرئوي (Pulmonary disease) ومرتسمات (بروفيلات) الأثر الجانبي لمختلف موسِّعات الشُعَب بالنسبة لمريض خاص لتقرير هل يستَعمل ناهض β_2 أو مناهضة (ضادة) موسكارينية.

تُستَعمل المُناهضات (الضواد) الموسكارينية في التواتر البولي (Urinary frequency)، وإلحاح البول (Urgency)، وسلس البول الإلحاحي (Urge incotinence) المُتَسَبِّب بفرط نشاط المثانة (العضلة الدافعة Detrusor).

إن فرط نشاط الدافِع سبب شائع لسلَس البول عند المرضى كبار السن. التولتيرودين (Tolterodine) والأوكسي بوتينين (Oxbutynin) هما العاملين النوعيين المستعملين من هذا الصنف.

وتستعمل أدوية أخرى من هذه المجموعة لإحداث توسيع الحدقة ولمعالجة المرضى بداء باركسون (Parkinson's disease)، وكمساعدات في معالجة مُتَلازِمَة الأمعاء المتهيِّجة (Irritable bowel syndrome).

المُحصِرَات العُقديَّة (Ganglionic blockers)

تعمل المُحصِرَات العقدية بالتداخُل مع الفعل خلف العقدة للأسيتيل كولين. فهي تُحصر فعل الأسيتيل كولين عند المستقبلة النيكوتينية لجميع العُقَد المستقلَّة. هذه الأدوية نادرة الاستعمال إكلينيكيا جداً.

المُحصِرَات العصبية العضلية (Neuromuscular blockers)

هذه الأدوية بعيدة قليلاً عن قسم الأدوية المؤثرة على الجهاز العصبي المستقل. ومع ذلك، فسوف ندرسها هنا لأنها تُحصر تأثيرات الأسيتيل كولين بالتآثر مع المستقبلات النيكوتينية. كما أن اشتمالها هنا أيضاً يجعل من الأسهل التعلّم حول هذه الأدوية وتأثيراتها الجانبية. وهدف هذا الكتاب هو جعل ذلك أسهل لك.

تُستعمل الأدوية التي ترتبط تنافسياً مع المستقبلة النيكوتينية كمُحصِرَات عصبية عضلية.

تُستعمل أدوية الحصر العصبية العضلية التنافسية لإحداث ارتخاء العضلات الهيكلية.

ترتبط جميع هذه الأدوية بجميع المستقبلات النيكوتينية (في المَوصِل العصبي العضلي والعُقَد المستقلّة) وبعضها يرتبط فعلياً بالمستقبلات الموسكارينية لمدى صغير. تعمل المُحصِرات العصبية العضلية بشكل انتقائي نسبياً في المستقبلة النيكوتينية في المُوصل العصبي العضلي. وتختلف في فاعليتها ومدة فعلها.

وتصنف الأدوية كمُحصِرات مزيلة للاستقطاب أو غير مزيلة للاستقطاب (اللااستقطابية) اعتماداً على آلية فعلها. يرتبط المُحصِر المزيل للاستقطاب بالمستقبلة ويفتح قناة الأيون (Ion channel)، منتجاً إزالة استقطاب (Depolarization) للصفيحة الانتهائية (End plate) (ومن هنا اسمه). أما المُحصِرات غير المزيلة للاستقطاب (اللااستقطابية) فترتبط بالمستقبلة، ولكن لا تفتح قناة الأيون.

يمكن عَكْس تأثيرات جميع هذه الأدوية بإعطاء مُثبِّط كولينسْتيراز (لزيادة مقدار الأسيتيل كولين المتوافر ليتنافس مع مُحصِر المستقبلة). ويُعطى غالباً مُناهِضَة (ضادة) موسكارينية بنفس الوقت. هل تستطيع أن تُفسِّر لماذا؟
تَلْميح: أنت تريد فقط زيادة تركيز الأسيتيل كولين عند المَوصِل العصبي العضلي، الذي هو نيكوتيني، ولكن مُثبِّط الكولينسْتيراز يعمل في كل مكان.

السَكسينيل كولين (Succinyl choline) هو مُحصر عصبي عضلي مُزيل للاستقطاب.

ولجعل الأشياء أبسط، تحتاج أن تعرف فقط عاملاً واحداً مزيلاً للاستقطاب: السَكسينيل كولين. يُزيل السَكسينيل كولين استقطاب المَوصِل العصبي العضلي. وله فعل قصير. وقد ترابط استعماله مع حدوث فرط الحرارة الخبيث (Malignant hyperthermia)، والذي قد يكون **مميتاً**.

دعنا الآن تنتقل إلى المُحصِرات اللااستقطابية (Nondepolarizing blockers). ويوجد العديد منها.

المُحصِرَات اللااستقطابية (Nondepolarizing blockers)	
D- توبوكورارين (D-Tubucurarine)	ميفا كوريوم (Mivacurium)
جالامين (Gallamine)	بانكورونيوم (Pancuronium)
أتراكوريوم (Atracurium)	بيبيكورونيوم (Pipecuronium)
دوكساكوريوم (Doxacurium)	روكورنيوم (Rocuronium)
يوديد الميتوكورين (Metocurine iodide)	فيكورونيوم (Vecuronium)

لاحظ أن معظم أسماء الأدوية تحوي الحروف «(-Cur) كور» فعندما ترى ذلك فهذا يجعل من الأسهل تمييز أدوية هذه المجموعة. تعلّم أسماء الجالامين وال d-توبوكورارين أولاً فيبدو أنها تظهر كثيراً جداً في الفحوص.

يمكن حَصْر المَوصِل العصبي العضلي (والمشابك كولينية الفعل الأخرى) بالأدوية التي تُحصِر إطلاق الأسيتيل كولين.

> يُحصِر ذيفان البوتولينيوم (Botulinum toxin) إطلاق الأسيتيل كولين في جميع المشابك كولينية الفعل.

نفكّر عادة بذيفان البوتولينيوم كسُمّ قوي جداً يسبب التسمم السجقي (Botulism). ومع ذلك، فقد وجد حديثاً أن له استعمالاً علاجياً في معالجة التشنج العضلي المطوّل. حيث أن حقن مقداراً صغيراً من الذيفان مباشرة في الليف العضلي يؤدي إلى ارتخاء العضلة.

> يُستعمل **الدانترولين (Dantroline)** لمعالجة فرط الحرارة الخبيث.

وقد أُفرِدَ بصورة مستقلة. لم يكن هناك مكانٍ جيد لوضع الدانترولين، وتحتاج لمعرفة اسمه واستعماله. وقد ترغب أيضاً في تعلُّم آلية فعلهِ.

الفصل التاسع

النواهض أدرينيـــّةالفعل (Adrenergic agonists)

تنظيم الصنف

النواهِض ذات المفعول المباشر

الدوبامين

العوامل ذات المفعول غير المباشر

التـــأثيـــرات القلبـــيـــة الوعـــائيـــة للنورإبينفـــرين، والإبينفـــرين، والإيزوبروتيرينول

تنظيم الصنف (Organization of class)

يهتم هذا الفصل بالأدوية التي تحاكي تأثيرات تنبيه العصب أدريني الفِعْل أو تنبيه لُب الكُظْر (Adrenal medulla). وبكلمة أخرى، تُحاكي هذه المركبات تأثيرات النورإبينفرين أو الإبينفرين. وأحياناً يُشار لهذه الأدوية بالمحُاكيات الأدرينيَّة (Adrenomimetics) أو محاكيات الوُدي (Sympathomimetics). تَذَكَّر أن أفعال الجهاز العصبي الوُدي تُتَواسط عبر المستقبلات الألفا والبيتا (α و β).

تذكَّر أن:

(α_1)= معظم العضلات الملساء الوعائية؛ النواهض تُقلِّصها.

(β_1)= القلب؛ النواهض تُزيد السرعة.

(β_2)= العضلات الملساء التنفسية والرحمية؛ النواهض تُرخيها.

هناك تأثيرات أخرى للتنبيه الوُدي، ولكن الثلاثة المذكورة في الإطار السابق هي الأكثر أهمية.

افترض أن لديك مريض عمره 65 عاماً مع تاريخ طويل لمرض المسلك الهوائي التفاعلي. ولديه حديثاً نوبة قلبية خفيفة. وأتى إليك الآن بسبب اشتداد مرض مسلكه الهوائي. وتريد أن ترخي العضلة الملساء للقصبات (Bronchials) دون تنبيه القلب (لا تريد أن تعرض للخطر وظيفة قلبه بزيادة مقدار العمل القلبي). فإذا استطعت تنبيه المستقبلات (β_2) في المسلك التنفسي نوعياً، فستستطيع معالجة هذا المريض بنجاح. يوضح هذا المثال لماذا يكون هاماً أين تتوضع المستقبلات وأي الأدوية نوعية لأي من المستقبلات.

تُقسَّم النواهِض أدرينية الفعل غالباً إلى عوامل ذات مفعول مباشر وذات مفعول غير مُباشر. وهذا تمييز مفيد لعدة أسباب. فالأدوية ذات المفعول غير المباشر لا ترتبط بمستقبلات نوعية، ولكن تعمل بإطلاق النورإيبينفرين المخزون. وهذا يعني أن أفعالها غير نوعية. ترتبط الأدوية ذات المفعول المُباشر بالمستقبلات، لذلك فمن الممكن أن يكون فعلها ذي نوعية (Specificity).

وأحياناً تُقسَّم الأدوية أيضاً إلى كاتيكولامينات ولاكاتيكولامينات. وهذا تقسيم آخر يعتمد على البنية (وتركيزنا هنا ليس على البِنَى). ومع ذلك، يفيد هذا التمييز لغرض مفهوم واحد. فهل تتذكر من الفصل السادس أن النورإيبينفرين يُستَقْلَب بالكاتيكول أوكسي ميثيل ترانسفيراز (COMT) والأوكسيداز أحادي الأمين (MAO)؟ حسناً، فالكاتيكولامينات الأخرى تُستَقْلَب أيضاً بهذه الإنزيمات؛ مع ذلك، اللاكاتيكولامينات ليست كذلك.

النواهِض ذات المفعول المباشر (Direct-acting agonists)

التركيز هنا هو على تَعلُّم نوعية (Specificity) الأدوية لمستقبلاتها المُستهدفة. وإذا عرفت أثر تنبيه المستقبلات الهدف، فيمكنك استنتاج أفعال الدواء وتأثيراته الضائرة (Adverse effects).

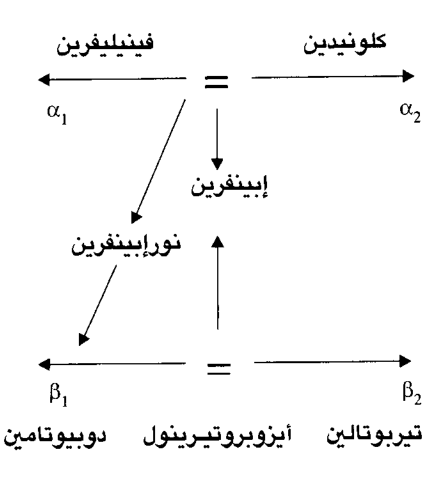
فقط الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine) يُفَعِّلان كلا المستقبلات الألفا والبيتا (β_1 و β_2).

رغم أن هذا هو إفراط في التبسيط، إلا أنه يوفر نقطة بداية مفيدة. تعمل باقي

الأدوية ذات المفعول المباشر إما على المستقبلات الألفا (α) أو البيتا (β) (الشكل 9-1). إضافة إلى ذلك، لها تأثيرات متعادلة تقريباً على المستقبلات (β_1 و β_2).

للإبينفرين عدد من الاستعمالات، تتضمن معالجة التفاعلات الأرجية (Allergic reactions) والصدمة (Shock)، وضبط النزف الموضعي، وإطالة فعل المخدرات الموضعية.

للنورإبينفرين (Norepinephrine) أُلفة منخفضة نسبياً للمستقبلات (β_2).



(الشكل 9-1): يُظهر هذا الشكل تصنيف النواهِض أدرينية الفعل. أُظهرت الأُلفة للمستقبلات الألفا (α) في أعلى المبيان والألفة للمستقبلات البيتا (β) في الأسفل. للإبينفرين والنورإبينفرين ألفة لكلا المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β) ولذلك وضعا في الوسط.

يُفَعِّل النورإبينفرين كلا المستقبلات (α وβ)، ولكنه يفعِّل المستقبلات (β_1) أكثر من المستقبلات (β_2). النورإبينفرين ليس مفيداً في معالجة التشنج القصبي (Bronchospasm) بقدر الإبينفرين بسبب أُلفته المنخفضة نسبياً للمستقبلات (β_2) لماذا؟ لأن العضلة الملساء للقصيبات (Bronchioles) ترتخي بتفعيل المستقبلات (β_2).

دعنا الآن نتحرك لدراسة الأدوية النوعية لـ (α و β) الأدوية النوعية لـ (β_2) أسهل، لذلك دعنا نبدأ بها.

الدواء	المُستقبلة	التأثيرالإكلينيكي
فينيليفرين (Phenylephrine)	ناهِض المُستقبلة (α_1)	مزيل الاحتقان الأنفي
كلونيدين (Clonidine)	ناهِض المُستقبلة (α_2)	ينقص ضغط الدم من خلال فعل مركزي

التأثير الرئيسي لتنبيه (α_1)) (بناهِض مثل الفينيليفرين) هو تضيُّق الأوعية (Vasoconstricton) إن تطبيق مضيِّق أوعية في المجرى الأنفي ينقص جريان الدم موضعياً وينقص الإفرازات، فيعمل بالتالي كمزيل احتقان. إن فعل الكلونيدين أكثر تعقيداً وهو لا يقع في نطاق هذا الفصل. ومع ذلك، فمن المفيد أن نعرف أنه ناهض نوعي لـ (α_2).

الدواء	تأثير المستقبلة	التأثير الإكلينيكي
دوبيوتامين (Dobatamine)	ناهض (β_1)	يزيد مُعدَّل القلب والنتاج القلبي
إيزوبروتيرينول (Isoproterenol)	ناهض (β_2=β_1)	
ألبوتيرول (Albuterol)	ناهض (β_2)	يزيل التضيُّق القصبي
تيربوتالين (Terbutaline)		
ميتابروتيرينول (Metaproterenol)		

تقع ألفة هذه الأدوية أساساً في طيف (Spectrum) من المستقبلات (β_1 إلى β_2) أنظر الشكل (9–1). والدوبيوتامين (Dobutamine) أقرب إلى النهاية (β_2) في هذا الطيف: التيربوتالين (Terbutaline) وأقربائه أقرب للنهاية (β_2) ويقع الأيزوبروتيرينول (Isoproterenol) في وسط الطيف.

الدوبامين (Dopamine)

إن الدوبامين كاتيكولامين بالبنية وهو طليعة للنورإبينفرين (أنظر الشكل 3-6). تتوضع مُستقبلات الدوبامين بأنحاء الجسم وفي الجهاز العصبي المركزي. وإن مفعول الدوبامين بالجرعات العالية مشابه جداً للإبينفرين (Epinephrine).

يُسبب الدوبامين (Dopamine)، بالجرعات المنخفضة، توسع الأوعية الكلوية والتاجية. كما يُفَعِّل أيضاً المستقبلات (β_1) في القلب.

في معالجة الصدمة، يزيد الدوبامين سرعة القلب والنتاج القلبي بينما بنفس الوقت يوسع الشرايين الكلوية والتاجية. يُفيد فعل الدوبامين في السرير الوعائي الكلوي في محاولات حفظ جريان الدم الكلوي والوظيفة الكلوية عند وجود نقصان إرواء نسيجي شامل (صدمة Shock).

العوامل ذات المفعول غير المباشر (Indirect-acting agents)

تعمل العوامل المحاكية للودي ذات المفعول غير المباشر بإطلاق النورإبينفرين المخزون سابقاً.

إن تأثيرات هذه الأدوية واسعة الانتشار وليست نوعية لأنها تعمل بإطلاق النورإبينفرين المخزون. الإيفيدرين (Ephedrine) والفنيل بروبانولامين (Phenylpropanolamine) هما مزيلان الاحتقان الأنفي. كما استُعمل الفنيل بروبانولامين ككابت شهية (Appetite suppressant). لاتنزعج إذا لم تستطع تذكر هذه الأدوية. كن حريصاً، مع ذلك أن لاتخلط الفنيل إيفرين (Phenylephrine) (ناهض α_1 نوعي) مع هذين الدوائين المتشابهين المسميين عوامل لا مباشرة.

الأمفيتامين (Amphetamine) وقريبه، الـ «ميثيل فينيديت» (Methylphenidate)، هما منبهان للجهاز العصبي المركزي ويُستعملان لمعالجة اضطرب نقص الانتباه نتيجة لفرط النشاط عند الأطفال (Attention deficit hyperactivity disorder in childdren).

إن الأمفيتامين والكثير من أقربائه هي محاكيات وُدية ذات مفعول لا مباشر والتي أُسيء استعمالها بسبب مقدراتها المنبهة نفسياً (Psychstimulant).

التأثيرات القلبية الوعائية للنورإبينفرين، والإبينفرين، والإيزوبروتيرينول

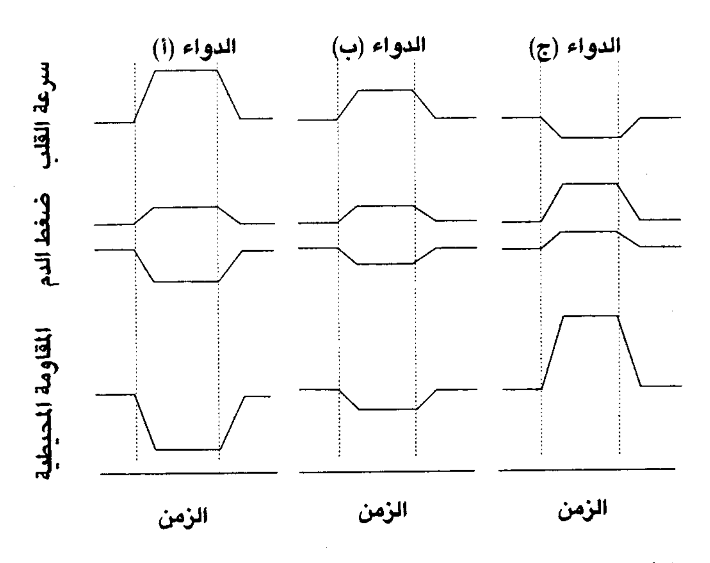
قبل أن نترك المُفَعِّلات أدرينية الفعل،من المفيد أن نأخذ بالاعتبار وبالتفصيل الأفعال القلبية للإبينفرين، والنورإبينفرين، والإيزوبروتيرينول. وتعتبر بعض الكتب المدرسية الدوبامين (Dopamine) في هذا السياق. خذ بعين الاعتبار تأثيرات هذه العوامل على سرعة القلب، والنتاج القلبي، والمقاومة المحيطية الإجمالية، ومتوسط الضغط الشرياني. فإذا وجدت هذه التأثيرات سهلة كفاية للتذكر، حاول إضافة تأثيراتها لقاعدة معطياتك الذهنية حول ضغط الدم الانقباضي (Systolic) والانبساطي (Diastolic).

يزيد النورإبينفرين المقاومة المحيطية الاجمالية ومتوسط الضغط الشرياني.

يُسبب النورإبينفرين من خلال تنبيه المستقبلات الألفا(α) تضيُّق جميع الأَسِرَّة الوعائية الرئيسية. ويسبب هذا بدوره زيادة المقاومة والضغط. وتسبب الزيادة في ضغط الدم زيادة منعكسة في النتاج اللاودي إلى القلب، والذي يعمل على إبطاء القلب. لذلك، تنقص سرعة القلب عادة بعد إعطاء النورإبينفرين بالرغم من التفعيل المباشر للمستقبلات (β_1)

يؤثر الإبينفرين بشكل سائد على القلب من خلال المستقبلات (β_1) ، مسبباً زيادة في سرعة القلب والنتاج القلبي.

رغم أن الإبينفرين يُفَعِّل كلاً من المستقبلات (α و β)، فإذا ما أُعطي جهازياً (مجموعياً) (Systematically) فتأثيراته العالية هي التأثيرات على القلب. إنه يزيد سرعة القلب، وحجم السكتة (Stroke)، والنتاج القلبي. وتكون تأثيرات الإبينفرين على ضغط الدم والمقاومة المحيطية معتمدة على الجرعة. ففي الجرعات المنخفضة، يوجد هبوط في المقاومة المحيطية كنتيجة لتوسُّع الأوعية في الأَسِرَّة العضلية الهيكلية (Skeletal muscle beds) (أثر β_2) وفي الجرعات الأعلى، يوجد بعض التضيُّق للأوعية (α_1) موازناً للتوسع الوعائي (β_2)، مُسبباً تبدلاً قليلاً أو عدم تبدّل في المقاومة المحيطية. أما على مستوى الجرعات الأعلى الواضحة، فسيكون تضيق الأوعية (α_1)سائداً، مسبباً زيادة في المقاومة المحيطيَّة وضغط الدم.



(الشكل 9-2): خُطّت تأثيرات التسريب الوريدي (IV infusion) لثلاثة عوامل مختلفة على سرعة القلب، وضغط الدم (الانقباضي والانبساطي)، والمقاومة الوعائية المحيطية. أُعطيت الأدوية خلال الزمن المشار له بالخطوط المنقطة العمودية. أيُّ مخطط يمثِّل تأثيرات الإبينفرين؟ والنورإبينفرين؟ والأيزوبروتيرينول؟ (عُد إلى حاشية النص لتدقيق أجوبتك).

يُسبب الأيزوبروتيرينول نقصاً ملحوظاً في المقاومة المحيطية الإجمالية وزيادة في سرعة القلب والنتاج القلبي.

تذكّر أن الأيزوبروتيرينول هو ناهِض لجميع المستقبلات البيتا(β). لذلك، لايُسبب تضيُّق الأوعية بالعضلة الملساء الوعائية (α1) وأن توسُّع الأوعية في الأَسِرَّة العضلية الهيكلية (β2) غير مُعَاكَسة. فيسبب ذلك نقصاً واضحاً في المقاومة المحيطية. ينبِّه الأيزوبروتيرينول أيضاً المستقبلات (β1) في القلب، مسبباً زيادة في سرعة القلب وحجم السَّكْتَة.

أي من المخططات في (الشكل 9–2) يمثِّل التبدُّلات الناتجة عن إعطاء الإبينفرين؟ والنورإبينفرين؟ والإيزوبروتيروينول؟*

* الإجابات: *(الدواء «أ») أيزوبروتيرينول؛ (الدواء «ب») إبينفرين؛ (الدواء «ج») نورإبينفرين.*



الفصل العاشر

المُناهِضات أدرينيَّة الفعل (Adrenergic Antagonists)

تنظيم الصنف

المُحصِرات المركزية

مُحصِرات المستقبلات الألفا (α)

مُحصِرات المستقبلات البيتا (β)

المُحصِرات المختلطة للمستقبلات الألفا والبيتا

تنظيم الصنف (Organization of class)

يمكن حصر تأثيرات الجهاز العصبي الودي إما بإنقاص التدفق الوُدي من الدماغ، وكَبْت إطلاق النورإبينفرين من النهائيات (Terminals)، أو بحصر المستقبلات خلف المَشبَك. تقلِّل المُناهِضات أدرينية الفعل فعالية تنبيه الوُدي وتأثيرات النواهِض المطبَّقة خارجية المنشأ، مثل الأيزوبروتيرينول. تقسم مُناهضات المستقبلات في معظم الأحيان إلى مُناهِضات المستقبلات الألفا (α) ومُناهِضات المستقبلات البيتا (β). سنعمل بهذا التصنيف أيضاً.

المُحصِرات المركزية (Central blockers)

عند هذه النقطة نحن جاهزون أخيراً لمناقشة قصيرة حول نواهض (المستقبلة ـ $\alpha 2$) نعم، لقد كَتَبْتُ نواهض، وليس مُناهضات ـ في فصل حول المناهضات.

تُقلِّل النواهض (α_2) الفعالية العصبية الوُدية وتُستعمل لمعالجة فرط ضغط الدم (Hypertension).

يُثبِّط تفعيل المستقبلة (β) كلا من النتاج الوُدي من الدماغ وإطلاق النورإبينفرين من النهايات العصبية. وقد ذكرنا مسبقاً أحد هذه الأدوية ـ كلونيدين (Clonidine). ويوجد إثنان آخران على الأقل ـ جوانابنز (Guanabenz) وجوانفاسين (Guanfacine). يُستَقلَب الـ α- ميثيل ـ دوبا (α-Methyl-DOPA) إلى α- ميثيل نورإبينفرين، وهو أيضاً ناهض المُستقبلة (α_2) لقد وَجَدَتْ نواهض المستقبلات (α_2) أن لها استعمالاً في معالجة فرط ضغط الدم لأنها تُقلل النتاج من الدماغ للجهاز العصبي الوُدي.

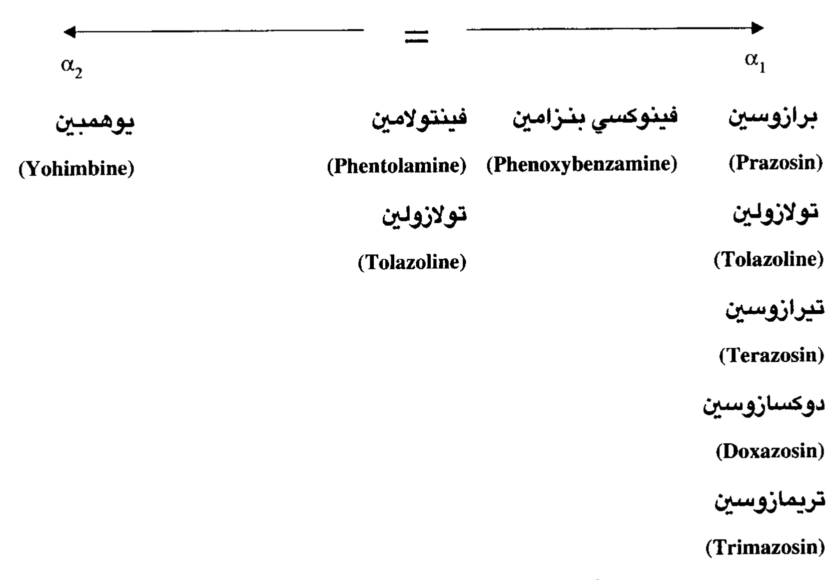
مُحصِرات المستقبلات الألفا (α) (α-Blockers)

تملك العديد من المركبات بعض الفعالية المُحصِرة للمستقبلات الألفا(α) بالإضافة لفعلها الأولي. فمثلاً، لمُضادات الذُهان (Antipsychotics) خواص مُناهِضَة للمستقبلات الألفا(α) وتُعتبر هذه الأفعال، في حالة مُضادات الذُهان، كتأثيرات جانبية (Side effects). فللأدوية المدروسة هنا فعل أولي كمناهضات للمستقبلات الألفا(α).

تسمح معظم مناهضات المستقبلات الألفا(α) بتوسيع الأوعية، وبالتالي، تنقص ضغط الدم.

تذكَّر أن تفعيل المستقبلة الألفا (α) يسبب تضيُّق الأوعية. فيجب أن يتلوه أن إحصار المستقبلة الألفا (α) سوف يُنتج توسُّع الأوعية. وهذا حقيقي خاصة عند تأجيج (تخزيف) (Firing) الجهاز العصبي الودي. فمثلاً، يكون الجهاز العصبي الودي أكثر فعالية في الحفاظ على ضغط الدم عندما يكون الشخص واقفاً من أن يكون مستلقياً. وهذا هو السبب في أن إحصار المستقبلة الألفا (α) يسبب نقصاً أكبر في ضغط الدم في وضع الوقوف. ويدعى هذا التأثير انخفاض الضغط الوَضعي (Postural hypotension).

تتعلق التأثيرات الجانبية لمُحصِرات المستقبلات الألفا (α) مباشرة بفعاليتها الحاصرة للمستقبلات الألفا (α).



(الشكل 10-1): مخطط الأُلفة النسبية لمختلف مُناهِضَات المستقبلة الألفا (α).

تُعد التأثيرات الجانبية للقسم الأعظم من مُحصِرات الألفا (α) بديهية. فالتأثيرات الأكثر شيوعاً منها هي انخفاض الضغط الوضعي وتسرع القلب المنعكس (Reflex tachycardia).

لقد راجعنا باختصار، في الفصل 9، نُميطات المستقبلات الألفا (α) ربما استطعت تخمين أنه يوجد أدوية تكون مناهضات نوعية للمستقبلة (α) وأخرى نوعية للمستقبلة α_1 أنظر (الشكل 10-1). فكما يظهر في الشكل، الفينتولامين (Phentolamine) والتولازولين (Tolazoline)، متعادلان تقريباً في الفعالية على المستقبلات (α_1 و α_2)، بينما الفينوكسي بنزامين (Phenoxybenzamine) هو مُحصِر أكثر فعالية على المستقبلات (α_1) من المستقبلات (α_2) أما باقي الأدوية المذكورة في الشكل فهي انتقائية للمستقبلة (α_1). لاحظ أن أسماء هذه المجموعة الأخيرة تنتهي كلها بـ ("Azosin أزوسين").

إن جميع مُحصِرات ألفا (α) هي مثبطات قابلة للعكس على المستقبلة ألفا (α) عدا الفينوكسي بنزامين، فهو متعذّر العكس (Irreversible).

تُستعمل «ـ الأزوسينات،» ـ "Azosins" مثل **البرازوسين (Prazosin)** في معالجة فرط ضغط الدم.

للبرازوسين وأقربائه (تيرازوسين، ودوكسازوسين، وتريمازوسين) تأثيرات جانبية أقل بسبب نوعيتها للمستقبلات (α_1).

إن اليوهمبين (Yohimbine) هو مُناهِضَة انتقائية للمستقبلات (α_2) وليس له دور إكلينيكي.

مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) (β-Blockers)

كي تبدأ، ذكِّر نفسك بتوضّع وفعل المستقبلات (β): توجد المستقبلات (β_1) في القلب، ويؤدي تفعيلها لزيادة في سرعة القلب والقَلوصية (Contractility). وتوجد المستقبلات (β_2) في العضلات الملساء للمسلك التنفسي، والرحم، والأوعية الدموية. ويؤدي تفعيلها لارتخاء العضلة الملساء.

تذكَّر أن:

المستقبلات (β_1) = القلب؛ المُناهِضَات تنقص السرعة

المستقبلات (β_2) = العضلة الملساء؛ المُناهضات تقلِّص

يُترجَم التأثير الأخير إلى تضيق قصبي، والذي قد يكون خطراً عند المصابين بالربو (Asthmatics).

تُعد أفعال مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) على ضغط الدم معقدة. تذكّر أن المستقبلات الألفا (α) تتحكم بمعظم العضلات الملساء الوعائية حسب نمط غير مُعاكَس. ومع ذلك، فالإعطاء المزمن لِمُحصِرات المستقبلات البيتا (β) يُنقِص ضغط الدم لدى الأشخاص الذين لديهم ضغط دم مرتفع. والآلية غير مفهومة تماماً.

إن لِمُحصِرات المستقبلات البيتا (β) استعمالاً واسع الانتشار في تدبير اضطراب النَّظْم القلبي، والذَبْحَة، وفرط ضغط الدم.

تُستعمل مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) أيضاً في معالجة فرط الدرقية

(Hyperthyroidism)، والزَرَق (Glucoma)، والشـقـيـقـة (Migraines)، والقلق (Anxiety).

يجب استعمال مُحصِرات المستقبلات البيتا(β) بحذر عند السُكريين (Diabetics).

استَذْكِر أن التأثيرات الاستقلابية لتنبيه الوُدي (تحلُّل الجليكوجين (Glycogenolysis)، واستحداث السُّكَّر (Gluconeogenosis)، وتحلل الشحم (Lipolysis)) تُتَواسط بالمستقبلات . واستجابة لنقص سكر الدم (Hypoglycomia) (انخفاض جلوكوز دم)، يُنِّبه الجهاز العصب الوُدي زيادة في جلوكوز الدم من خلال المستقبلات البيتا (β) وإن إحصار هذه الاستجابة بمُحصِر المستقبلات البيتا (β)يسبب بقاء جلوكوز الدم منخفضاً. إضافة لذلك، فإن الزيادة المنعكسة في سرعة القلب التي تحدث استجابة لنقص سكر الدم تُحصَر أيضاً بمُحصِرات المستقبلات البيتا(β) ويستطيع العديد من السكريين اكتشاف الهبوط في جلوكوز الدم من خلال الزيادة المنعكسة في سرعة القلب. وإذا أعطيتهم مُحصِرات المستقبلات البيتا(β)، فسيفقدون هذه العلامة التحذيرية الباكرة.

يشار عادة للمناهضات الانتقائية للمستقبلات (β_1) بقلبية الانتقاء (Cardioselective).

معظم المستقبلات البيتا (β) في القلب هي مستقبلات (β_1) ولهذا السبب، يُشار للأدوية الانتقائية للمستقبلة (β_1) بقلبية الانتقاء.

لاقلبية الانتقاء	قلبية الانتقاء
بروبرانولول (Propranolol)	أسيبوتولول (Acebutolol)
كاتيولول (Cateolol)	أتينولول (Atenolol)
ليڤوبونولول (Levobunolol)	بيتاكسولول (Betaxolol)
نادولول (Nadolol)	إزمولول (Esmolol)
بنبوتولول (Penbutolol)	ميتوبرولول (Metoprolol)
بيندولول (Pindolol)	
تيمولول (Timolol)	

عند النظر للأسماء فقط، لا توجد طريقة جيدة لتمييز الأدوية قلبية الانتقاء عن الأخرى، وليس هاماً حقاً في هذه المرحلة معرفة أي منها يكون. ومن الجانب المضيء، يستطيع كل طالب أن يدرك النهاية («ـ أولول olol») في أسماء مُحصِرات المستقبلات البيتا (β).

وإضافة إلى انتقائيتها للقلب، فإن هذه الأدوية تتنوع في مدة الفعل والاستقلاب.

تتعلق التأثيرات الضائرة (Adverse effects) لهذه الأدوية، في الجزء الغالب، مباشرة بمقدراتها على إحصار المستقبلات البيتا (β).

تسبب مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) تضيُّق القصبات وتنقص سرعة القلب والنتاج القلبي. ويمكن أن يُعتبر أي واحد من هذه الأفعال من التأثيرات الجانبية.

يقال أن لبعض مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) فعّالية محاكية للوُدي داخلية المنشأ. ويعني ذلك أن لديها فعالية ناهضة جُزئية، ورغم ذلك فإنها تُصنف كمُحصِرات المستقبلات البيتا (β).

يجد الطلاب عادة فكرة الفعالية المحاكية للودي داخلية المنشأ مُشوِّشة. ترتبط هذه الأدوية جيداً مع المستقبلة (β). وفي غياب مقدار كبير من الكاتيكولامينات التنافسية، فإنها تُفعِّل المستقبلة بقدر صغير. ومع ذلك، فعند وجود مقدار كبير من الكاتيكولامينات، تُحصِر هذه الأدوية المُستقبِلة من التفعيل اللاحق بالكاتيكولامينات. ولذلك، قد يكون من الأفضل التفكير بها ببساطة كنواهض جُزئية ذات أُلفة عالية للمُستقبِلة. ومع ذلك، تصنف تحت مُحصِرات المستقبلات البيتا (β). من الهام أن نعرف عند هذة النقطة أن لبعض مُحصِرات المُستقبِلات البيتا (β) فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ ولكن ليس ضروريا ً أن تحفظ أسماءها.

المُحصِرات المختلطة للمستقبلات الألفا والبيتا

(Mixed α- and β-Blockers)

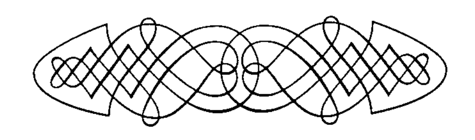
تصنف العديد من الأدوية كمُحصِرات لكلا المستقبلات الألفا والبيتا. وأقدمها هو اللابيتالول (Labetalol).

لاحظ أولاً، أن اللابيتالول لاينتهي بـ (ـ «ألول» ـ olol). ولكن بـ (ـ«آلول» alol). استعمل هذا المفتاح لتتذكر أن اللابيتالول يختلف عن مُحصِرات المستقبلات البيتا(β).

لدى اللابيتالول فعالية مُحصِرة لكلا المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β).

وبسبب فعالية اللابيتالول على المستقبلات البيتا نسبة إلى المستقبلات الألفا (α)، فقد ذُكر في معظم الأحيان على أنه مُحصِر للمستقبلات البيتا (β) مع بعض الفعالية المُحصِرة للمستقبلات الألفا (α) إنه ليس انتقائياً على المستقبلة (β_1)، ولكنه نوعي على المستقبلات (α) وتأثيراته معقدة نوعاً ما، ولكن من الممتع قراءتها. تستطيع استعمال آلية فعل هذا الدواء لاختبار فهمك للمستقبلات أدرينية الفعل وأفعالها.

إن الكارفيديلول (Carvedilol) هو مُناهِضَة مختلطة أحدث. وهو مُدرج كمُحصِر للمستقبلات البيتا (β) لاانتقائي دون فعالية محاكية للودي داخلية المنشأ وكمُحصِر للمستقبلات الألفا (α1) وهذا يجعله مشابهاً جداً للابيتالول (Labatalol). لاحظ، كما في اللابيتالول، كيف أن تهجئته (النهاية ـ ilol إيليول) توفر تلميحاً لفعلٍ مختلف لهذا الدواء.





القسم الثالث

الأدوية التي تؤثر على الجهاز القلبي الوعائي

(Drugs that Affet The Cardiovascular System)

الفصل الحادي عشر: الأدوية التي تُحسِّن القَلوصية القلبية

الفصل الثاني عشر: الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم

الفصل الثالث عشر: الأدوية المستعملة في فشل القلب

الفصل الرابع عشر: الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم

الفصل الخامس عشر: الأدوية التي تؤثر على الدم

الفصل السادس عشر: الأدوية الخافضة للشحم



الفصل الحادي عشر

الأدوية التي تحسِّن القَلوصيَّة القلبية

(Drugs That Improve Cardiac Contractility)

تنظيم الصنف

الجليكُوزيدات القلبية

محاكيات الوُدي

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن الأدوية القلبية الوعائية، عموماً هي أصعب الأدوية على التصنيف. فنستطيع، مثلاً، تصنيف هذه الأدوية حول آلية الفعل أو حول الحالات المرضية. ولكل أسلوب مزايا ومساوئ. وقد اخترت في الكتاب أن أستعمل قدراً قليلاً من الإثنين. وهكذا، نُظِّمَ الفصل الأول من هذا القسم حول آلية الفعل، ولكن الفصلين التاليين صُنِّفا حسب حالة المرض. وبسبب هذا التغيُّر التنظيمي، يوجد قليل من المرجعية التصالبية (Cross-referencing).

دعنا نبدأ ببساطة، بالأدوية التي تحسن القَلوصيَّة القلبية [المؤثرات في التقلص العضلي (Inotropes)]. لايوجد الكثير منها وقد رأينا زوجان منها من قبل.

الجليكُوزيدات القلبية (Cardiac glycosides)

عُزلت الجليكوزيدات القلبية أصلاً من نبات الديجيتال الأرجواني؛ حيث انعكست هذه الحقيقة في أسمائها ـ ديجيتالس (Digitalis)، الديجوكسين (Digoxin)، والديجيتوكسين (Digitoxin). ويستعمل مصطلح **الديجيتاليس (Digitalis)** بشكل عام عادة عندما يُشار لدواء الديجوكسين (Digoxin).

تحسن الجليكوزيدات القلبية (**الديجوكسين Digoxin**) (**والديجيتوكسين Digitoxin**) قَلوصية عضل القلب. فهي تُثبِّط ثلاثي فسفاتاز الأدينوزين (أتباز) الصوديوم والبوتاسيوم (Na^+ -K^+ -ATPase).

تُثبِّط هذه الأدوية أتباز الصوديوم والبوتاسيوم (Sodium-potassium-ATPase) وتعزز إطلاق الكالسيوم داخل الخلايا من الشبكة الهيولية العضلية (Sarcoplasmic reticulum). تُسبب هذه الزيادة في الكالسيوم داخل الخلايا زيادة قوة تقلّص الخلايا العضلية (Mycocytes) داخل القلب. إضافة لاستعمالها في فشل القلب المزمن (Chronic heart failure)، يبطئ كلا الديجوكسين والديجيتوكسين السرعة البُطَينية (Ventricular rate) والرفرفة الأُذينية (Atrial flutter) أو الرَجَفَان الأُذيني (Atrial fibrillation) بزيادة تحسُّس العقدة الأذينية البطينية (Atrioventricular(AV)) للتنبيه المبهمي (Vagal stimulation). وهذا ما يجعلها أدوية مضادة لاضطراب النُّظْم (Antiarrhythmic drugs) أيضاً (أنظر الفصل **14**).

تبدو التساؤلات دائماً، بطريقة ما، أو بأخرى، بمقارنة الديجوكسين مع الديجيتوكسين، لذلك كن حذراً وتحضَّر لذلك. وها هي بعض الملامح لمساعدتك على تذكّر التمييز بين الاثنين.

1- لاحظ أن كلمة ديجيتوكسين **أطول** (الحروف **أكثر**) من الديجوكسين.

للديجيتوكسين عمر نصفي (Half-life) **أطول**، ومُستَقْلَبَات **أكثر**، ويُمتص **أكثر** من الديجوكسين من السبيل المعدي المعوي، و**أكثر** ارتباطاً بالبروتين من الديجوكسين.

2- وبالعكس، فالديجوكسين كلمة **أقصر** (الحروف **أقل**) من الديجوكسين.

للديجوكسين عمر نصفي أقصر، بلا (بالنهاية **أقل**) مُستَقْلَبات، ويُمتص **أقل** من الديجيتوكسين من السبيل المعدي المعوي، و**أقل** ارتباطاً بالبروتين.

ولذلك يُقال، الديجوكسين أكثر استعمالاً من الديجيتوكسين.

للجليكوزيدات القلبية مَنْسَب علاجي منخفض (Low therapeutic index).

كما ذُكر في الفصل الثاني، فالمَنْسَب العلاجي هو تقسيم الجرعة المميتة 50٪ (LD_{50}) على الجرعة الفعالة 50٪ (ED_{50}). ويعني المنسب العلاجي المنخفض أن تركيز البلازما (Plasma concentration) الذي يسبب سميّة خطيرة (والذي، قد يكون مميتاً) يكون فقط أعلى قليلاً من الجرعة العلاجية. إن المنسب العلاجي للجليكوزيدات القلبية هو بين 1.6 و 2.5، وإن سمية الجليكوزيدات القلبية أكثر شيوعاً عند المرضى الذين تكون لديهم مستويات بوتاسيوم منخفضة في المصل. وهذا هام تماماً، لأن الكثير من المرضى المصابين بفشل القلب يأخذون "(Dig) ومدرات البول (Diuretics)" [اختزال للديجوكسين (Digoxin) وأحد مدرات البول (diuretics)].

يمكن أن تتظاهر السمية الناتجة عن الجليكوزيدات القلبية بـ:
اضطراب النُّظْم (Arrhythmias)
القَهَم (فَقْد الشهية) (Anorexia)، وغثيان (Nausea)، وإسهال (Diarrhea)، ونُعاس (Drowsiness) وتعب (Fatigue)
اضطرابات إبصارية (Visual disturbances)

من بين هذه التأثيرات السمية، فإن اضطرابات النُّظْم يمكن أن تكون مُهدِّدَة للحياة.

محاكيات الوُدي (Sympathomimetics)

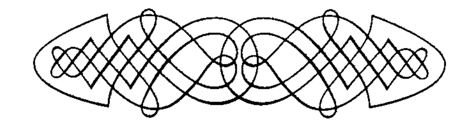
لقد غُطيَت هذه الأدوية من قبل في قسم الجهاز العصبي المستقل (أنظر الفصل التاسع). وهذه مراجعة سريعة.

الدوبيوتامين (Dobutamine) ناهِض للمستقبلات (β_1). وفي جُرعات معتدلة يزيد قَلوصية القلب دون تبديل ضغط الدم أو سرعة القلب.

يستعمل الدوبيوتامين لزيادة النتاج القلبي في فشل القلب ويمكن أن يستعمل في معالجة الصدمة (Shock). للدوبيوتامين بعض تأثيرات نواهض (α_1 و β_2) والتي تلعب دوراً في صيانة المقاومة الوعائية المحيطية. يُعطى فقط وريدياً، لذلك فاستعماله محدود.

للدوبامين (Dopamine) فعالية ناهِضَة لُمستقبلة الدوبامين ويستعمل، مثل الدوبوتامين، في معالجة فشل القلب الحاد (Acute heart failure).

إن استعمال الدوبامين (عوضاً عن الدوبيوتامين) عند المرضى باعتلال الوظيفة الكلوية (Impaired renal function) قد يحفظ جريان الدم الكلوي، و، بالنتيجة، الوظيفة الكلوية. إن إعطاء الدوبامين محدود أيضاً بالطريق الوريدي (IV route).



الفصل الثاني عشر

الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم

(Antihypertensive drugs)

تنظيم الصنف

مُدِرَّات البول

مُثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين

مُناهضات مُستقبِلة الأنجيوتنسين II

مُحصِرات قنوات الكالسيوم

النترات

موسعات أوعية مباشرة أخرى

مُحصِرات المُستقبِلات الألفا (α) والبيتا (β)

الكلونيدين

تنظيم الصنف (Organization of class)

يتطور ضغط الدم العالي (فرط الضغط Hypertension) عندما يكون حجم الدم كبيراً بالمقارنة مع الحيِّز المتوافر في أوعية الدم. إن ضبط ضغط الدم معقد ويكتنف الفيزيولوجية الوعائية، والقلبية، والكلوية.

متوسط الضغط الشرياني = النتاج القلبي X المقاومة المحيطية

يجب أن تكون المعادلة السابقة مألوفة من الفيزيولوجيا. وحسب هذه المعادلة، فإن نقص إما النتاج القلبي أو المقاومة المحيطية سوف يُنقصان ضغط الدم. وبالعكس، إذا وجد ضغط الدم عالياً، فيجب أن يوجد هناك شيء ما قد زاد أحد المتغيرين الاثنين.

ثمة عدد من العوامل تزيد النتاج القلبي، وتتضمن زيادة سرعة القلب، وزيادة القَلوصية، وزيادة احتباس الصوديوم والماء. كما أن تضيُّق الأوعية يزيد المقاومة المحيطية. فإنقاص واحد أو أكثر من هذه العوامل هو مرمى المعالجة المضادة لفرط ضغط الدم.

يمكن استعمال مُدرات البول لإنقاص حجم الدم. وتتوافر الأدوية التي تتداخل مع جملة الرينين ـ أنجيوتنسين، المُكْتَنَفَة صميمياً في توازن الملح والماء في الجسم. وأخيراً يمكن استعمال الأدوية لإنقاص المقاومة المحيطية أو النتاج القلبي. ويمكن عمل ذلك بموسعات الأوعية ذات المفعول المباشر (Direct-acting vasodilators) أو باستعمال العوامل التي تُحصِر نتاج الجهاز العصبي الودي.

I. المُدرّات (Diuretics)

A- الثيازيدات (Thiazides)

B- مدرات العُروة (Loop diuretics)

C- المدرات المستبقية للبوتاسيوم (Potassium(K^+)-sparing diuretics)

II. الأدوية التي تتداخل مع جملة الرينين ـ أنجيوتنسين

A- مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE inhibitors)

B- مُناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين II

(Angiotensin II receptor antagonists)

III. الأدوية التي تنقص المقاومة الوعائية المحيطية أو النتاج القلبي

A- موسعات الأوعية المباشرة (Direct vasodilators)

1- مُحصِرات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers)

2- النترات (Nitrate)

B- مُخَمِّدات الجهاز العصبي الودي

1- مُحصِرات المستقبلات الألفا (α) والبيتا (β)

2- الكلونيدين (Clonidine)

كما ترى من هذا المخطط، من الأسهل تنظيم الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم حسب آلية فعلها. وبعض هذه الأدوية يفيد أيضاً في معالجة الذبحة (Angina) أو فشل القلب (Heart failure).

مُدِرَّات البول (Diuretics)

تدعى الأدوية التي تزيد جريان البول (Urine) مُدِرَّات البول (Diuretics). وتلعب مُدِرَّات البول دوراً هاماً في تدبير ضغط الدم العالي. وتستعمل عادة بالتوليف (Combination) مع أصناف أخرى من الأدوية المضادة لفرط ضغط الدم. هذه الأدوية مثبطات لنقل الأيون (Ion) في الكلية، لذلك قد يكون مفيداً لك في هذه النقطة مراجعة قصيرة للفيزيولوجية الكلوية.

هناك ثلاث مجموعات أساسة من مُدِرَّات البول، تسمى حسب بنيتها وآلية عملها: مُدِرَّات الثيازيد (Thiazide diuretics)، ومدرات العُروة (Loop diuretics)، والمدرات المستبقية للبوتاسيوم (Potassium sparing diuretics). خُذ بالاعتبار أسماء المجموعات لهذه الأدوية؛ وخاصة، العبارة «مستبقي للبوتاسيوم». يجب أن يخبرك ذلك أن المجموعتين الأخرتين تسببان فقدان البوتاسيوم. فالآن أنت تعرف الأثر الجانبي لكل من مدرات الثيازيد ومدرات العُروة. بعد ذلك خُذ بالاعتبار اسم مدرات العُروة. فإذا كان عليك أن تُخمِّن مقر فعل هذه الأدوية، فماذا عساك تُخمِّن؟ أنا متأكد أنك ستقول عُروة هنلي (Loop of Henle). وهكذا ترى، أنك تعرف مسبقاً مقر فعل هذه الأدوية.

مدرات الثيازيد (Thiazide adiuretics)	مدرات العُروة (Loop Diuretics)	المدرات المستبقية للبوتاسيوم (Potassium-Sparing Diuretics)
كلوروثيازيد (Clorothiazide)	**فوروسيميد (Furosemide)**	**سبيرونولاكتون (Spironolactone)**
هيدروكلوروثيازيد (Hydrochlorthiazide)	بوميتانيد(Bumetanide)	أميلوريد (Amiloride)
كلورثاليدون (Chlorthalidone)	حمض الإيثاكرينيك (Ethacrynic acid)	تريامترين (Triameterene)
ميتولازون (Metolazone)	تورسيميد (Torsemide)	

إن تَعَرُّف الإسم هام إلى أبعد حد مع هذه الأدوية. وقد أضاع الكثير من الطلاب سؤال الفحص (أو الزمالة) بسبب أن الطالب أو الطالبة لم يُميِّز الدواء كمدر مستبقٍ للبوتاسيوم. والذي يجعل من هذا التمييز أكثر صعوبة حقيقة، أنه ليس لأسماء هذه الأدوية نهايات (أو بدايات) متشابهة.

تثبط مدرات الثيازيد إعادة امتصاص الصوديوم والكلوريد في عُروة هنلي الصاعدة الثخينة وبداية النُبيب القاصي (Distal tubule) (الشكل 12-1). ويزيد هذا الفقدان في الأيونات من حجم البول.

إن مدرات الثيازيد هي **أدوية الاختيار** في معالجة فرط ضغط الدم الأولي (Primary hypertension).

إن فرط الضغط الأولي هو ضغط دم مرتفع لا يوجد له سبب. وقد ظهر أن مُدرِّات الثيازيد تنقص معدل الوفيات (Mortality) عند مرضى فرط الضغط. إن الأثر المدر للبول للثيازيد ليس المسؤول الوحيد عن فعاليتها كمضادة لفرط ضغط الدم.

تستطيع مُدرِّات الثيازيد أن تسبب نقص بوتاسيوم الدم (Hypokalemia).

ولكنك تعرف ذلك مسبقاً، ألا تعرف؟ إذا لم تعرف، تذكَّر ببساطة أن الثيازيدات **ليست** مدرات مستبقية للبوتاسيوم.

تثبط مُدرِّات العُروة إعادة امتصاص الكلوريد في عُروة هنلي الصاعدة الثخينة.

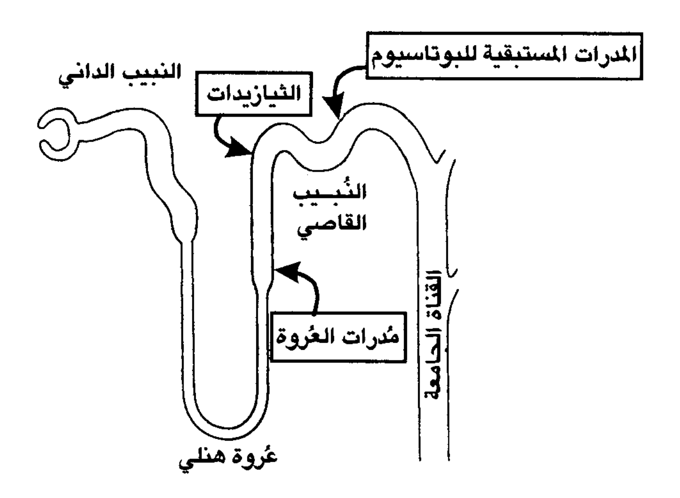
إن فعل مُدرِّات العُروة في عُروة هنلي يعطيها اسمها. تحتاج الآن ببساطة أن تتذكر أن هذه الأدوية تثبط إعادة امتصاص الكلوريد.

تُستعمل مُدرِّات العُروة بشكل شائع لإنقاص الوذمة الرئوية (Pulmonary edema) عند مرضى فشل القلب الإحتقاني (Congestive heart failure).

تُستعمل مُدرِّات العُروة في معالجة الوذمة الرئوية بسبب فاعليتها (Potency) وسرعة بدء فعلها. كما تفيد مُدرِّات العُروة في معالجة مرضى فرط الضغط المُسبَّب بالقصور الكلوي (Renal insufficiency).

الأثر الجانبي الرئيسي لمُدِرَّات العُروة هو نقص بوتاسيوم الدم.

ثانيةً، لاشيء جديد في هذا البيان. إن مُدِرَّات العُروة أكثر فعولية من مُدِرَّات الثيازيد. إنها المُدِرَّات المفضلة عند المرضى ذوي مُعدَّلات الترشيح الكُبيبي (Glomerular filtration) المنخفضة. ويمكن أن تسبب شذوذات استقلابية عند المضيف (Host)، وأكثرها شيوعاً نقص بوتاسيوم الدم (انخفاض K^+). كما يمكن أن يكون التجفاف (Dehydration) مشكلة. وأخيراً، يمكنها أن تزيد سمية الأدوية التي تسبب ضرراً للأذن [تسميم أُذُني (Ototoxicity) وللكلية [سمية للكلية (Nephrotoxicity)].



(الشكل 12-1): إن موضع الأصناف المختلفة للمُدِرَّات مُوضَّح هنا. تعمل مدرات العُروة في عُروة هنلي الصاعدة. وتعمل مدرات الثيازيد والمدرات المستبقية للبوتاسيوم (K) في النُبيب القاصي.

تزيد المُدِرَّات المستبقية للبوتاسيوم إفراغ الصوديوم وتستبقي البوتاسيوم بفعل ما في النُبيب القاصي. وإن **السبيرونولاكتون (Spironolactone)** هو مُناهِضَة للألدوستيرون (Aldosterone) (الذي يسبب احتباس الصوديوم).

تستعمل المُدِرَّات المستبقية للبوتاسيوم عادة بالتوليف مع مُدِرَّات بولية أخرى لأجل الحفاظ على توازن البوتاسيوم. ويمكنها أن تسبب فرط بوتاسيوم الدم (Hyperkalemia). إن المُدِرَّات المستبقية للبوتاسيوم ليست فاعلة جداً لوحدها.

مُثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين

[Angiotensen-converting enzyme (ACE) inhibitors]

يوجد إنزيم هام جداً في جملة الرينين-أنجيوتنسين يجب أن تسمع عنه الآن. إنه يدعى ببتيديل دي ببتيد هيدرولاز (Peptidyldipeptide hydrolase)، أوببتيديل دي ببتيداز، أو (الأكثر شيوعاً) الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE). يحوِّل هذا الإنزيم الأنجيوتنسين I إلى الأنجيوتنسين II، وهو مُضيِّق أوعية فَعُول ومنبه لإفراز الألدوستيرون. يحسِّن الألدوستيرون احتباس الصوديوم والماء وإفراغ البوتاسيوم. ويؤدي ذلك لزيادة في الحجم الوعائي وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية.

تُحصِر مُثبِّطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) تخليق الأنجيوتنسين II.

يؤدي حصر تخليق الأنجيوتنسين II لنقص في مستويات مُضيِّق الأوعية الدوراني هذا، مما يؤدي إلى نقص في ضغط الدم [ويكون هذا، حُمُولة تِلْوِيَّة (Afterload)] تُنقص مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) أيضاً إفراز الألدوستيرون، مما يُؤدي إلى فقدان واضح للماء. وهذا يُضيف إلى النقص في الحُمُولة التِلْوِيَّة (Afterload).

إن مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) المتوافرة حالياً مذكورة في الجدول التالي. كن حراً في الإضافة لهذه القائمة حسب الحاجة.

مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE)	
كابتوبريل (Captopril)	موكسيبريل (Moexipril)
إنالابريل (Enalapril)	بيريندوبريل (Perindopril)
بنازيبريل (Benazepril)	كوينابريل (Quinapril)
فوزينوبريل (Fosinopril)	راميبريل (Ramipril)
ليزينوبريل (Lisinopril)	تراندولابريل (Trandolapril)

إن لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) عدة استعمالات، والاستعمال الغالب أكثر هو في معالجة مرضى فرط الضغط وفشل القلب (أنظر الفصل 13). تُنقص مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) ضغط الدم عند المرضى مفرطي ضغط الدم، بينما تُسبب تبدلاً قليلاً أو معدوماً في النتاج القلبي. إن التأثيرات المضادة لفرط ضغط الدم لمثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) هي جَمعيّة (مضافة) مع تأثيرات الكثير من الأدوية.

تفيد هذه الأدوية خاصة في فرط الضغط الناتج عن زيادة مستويات الرينين (Renin). وبسبب أنها لا تؤثر على مستويات الجلوكوز، فتستعمل مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) في معالجة المرضى السُكريين (Diabetic) المصابين بفرط الضغط. إن التأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية هي الصداع (Headache)، والدوخة (Dizziness)، والألم البطني (Abdominal pain)، والتخليط (Confusion)، والفشل الكلوي (Renal failure)، والعَنَانة (Impotence). كما تسبب مثبطات (ACE) أيضاً السعال (Cough).

مُناهِضَات مُستقبِلة الأنجيوتنسين II
(Angiotensen II receptor antagonists)

مُناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين II
كانديسارتان (Candesartan)
إبروسارتان (Eprosartan)
لوسارتان (Losartan)
إربيسارتان (Irbesartan)
تِلميسارتان (Telmisartan)
ڤالسارتان (Valsartan)

لاحظ أنه، وحتى الآن، إن جميع أسماء الأدوية في الجدول السابق تنتهي بـ "(Sartan) سارتان". ومع ذلك، لايضمن هذا بأن الأدوية الجديدة الخاضعة للتطور ستُبقي على النهاية "(Sartan)، سارتان".

تتداخل هذه الأدوية مع ارتباط الأنجيوتنسين II بمستقبلاته.

تقي هذه الأدوية من تفعيل مُستقبِلة الأنجيوتنسين؛ وبالتالي، فأفعالها مشابهة جداً لأفعال مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE)، التي تحصر تشكيل الأنجيوتنسين II. ومع ذلك، إن مناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين II لاتسبب السعال. هذه الأدوية فعالة في خفض ضغط الدم، ولكنها جديدة نسبياً وفعاليتها طويلة الأمد غير معروفة.

مُحصِرات قنوات الكالسيوم (Calcium channel blockers)

مُحصِرات قنوات الكالسيوم	
ديلتيازم (Diltiazem)	أملوديبين (Amlodipine)
نيفيديبين (Nifidipine)	فيلوديبين (Felodipine)
ڤيراباميل (Verapamil)	إزراديبين (Isradipine)
	نيكارديبين (Nicardipine)
	نيزولديبين (Nisoldipine)

هناك الكثير من مُحصِرات قنوات الكالسيوم، ويظهر أن القائمة تنمو بشكل أطول كل عام. تختلف هذه العوامل بخواص الحرائك الدوائية، والفاعلية(Potency)، وإنتقائية الفعل. تنتهي جميع أسماء محُصِرات قنوات الكالسيوم بـ «ديبين» (dipine)، أو «ميل» (mil)، أو «ديل» (dil)، عدا الديلتيازيم. لا تخلط الديلتيازيم مع الديازيبام (Diazepam) بنزوديازيبين (Benzodiazepine) الذي يستعمل كمهدئ (Sedative)؛ (أنظر الفصل 17).

تُثبِّط مُحصِرات قنوات الكاسيوم دخول الكالسيوم إلى الخلايا. وتسبب نقصاً في الحُمُولة التِلْوِيَّة (Afterload).

إذا كانت البيانات السابقة تبدو مُبسَّطة للغاية، فقد أعطت المعنى. هذه حالة أخرى حيث تعطي آلية العمل لمجموعة من الأدوية اسمها.

يُحدَّد التوتر والتقلص الوعائي بشكل كبير بتوافر الكالسيوم خارج الخلايا. عندما يتثبط دخول الكالسيوم إلى خلايا العضلات الملساء للشرايين (Arteries)، تتوسع الأوعية. وتتغير الاستجابة القلبية لنقصان المقاومة الوعائية.

تتعلق التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً لمُحصِرات قنوات الكالسيوم (الصداع، والدوخة، ونقص الضغط (Hypotension)، إلخ.) بتوسع الأوعية.

تذكر أن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية هي امتداد مباشر لفعلها. وهذا يعني أنه ليس لديك جديد لتحفظه.

النترات (Nitrates)

النترات
نتروجليسرين (Nitroglycerin)
أميل نتريت (Amyl nitrite)
إيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate)
إيزوسوربيد مونونترات (Isosorbide mononitrate)

لاحظ أن جميع الأدوية في هذا الصنف تملك التعابير «نترو» (-Nitro)، أو «نترات» (-Nitrate)، أو «نتريت» (Nitrite) في أسمائها. وهذا يجعلها سهلة الاستعراف. تُنقِص النترات ضغط الدم، ولكن، باستثناء بعض الحالات الخاصة، فليست شائعة الاستعمال في معالجة مرضى فرط الضغط. ومع ذلك، فقد أُدخلت في هذا الفصل كموسعات أوعية.

تُوسِّع النترات الأوعية الدموية وتُنقِص طليعة التحميل القلبي (Cardiac preload).

رغم أن هذه الأدوية مُستعملة منذ سنوات كثيرة، فإن آلية فعلها غير واضحة تماماً (في الحقيقة، إنها فعلاً مشوِّشة نوعاً ما). ويعتقد الآن أن هذه الأدوية تعمل بالتحول إلى أكسيد النتريك (Nitric oxide). يزيد أُكسيد النتريك الجوانوزين أحادي الفسفات الحلقي (cGMP) داخل الخلايا، والذي يؤدي إلى إرخاء العضلة الملساء. وتُنقِص النترات بالتراكيز الأعلى الحُمُولة التِلويَّة (Afterload).

إن **النتروجليسرين (Nitroglycerin)** هو العامل المضاد للذبحة (Antianginal) الأكثر شيوعاً واستعمالاً. إنه ***الدواء المختار*** للتخلص من التشنج التاجي الحاد (Acute coronary spasm).

كثيراً ما يُعطى النتروجليسرين تحت اللسان (Sublingually) لسرعة بدء الفعل، ولكن يمكن تطبيقه بطريق الأدمة (Transdermally) من أجل مدة فعل أطول. وإذا أُخذ عن طريق الفم، فإنه يخضع لاستقلاب مكثَّف بالمرور الأول في الكبد. وإن فعاليته ضد التشنج التاجي توحي بوجود تأثير توسيع وعائي (Vasodilatory) مباشر على الشرايين التاجية.

إن الإيزوسوربيد دي نترات (Isosorbide dinitrate) هو نترات فعالة فموياً ولها عمر نصفي أطول نسبياً.

إن **النتروبروسيد (Nitroprosside)** هو موسع أوعية يُعطى بالتسريب الوريدي المستمر (Continuous IV infusion). ويُستَقْلَب بسرعة إلى سيانيد(Cyanide).

يستعمل النتروبروسيد في حالة إسعاف فرط ضغط الدم لكي يخفِّض بسرعة ضغط الدم عالي الخطورة. ويمكن ضبط ضغط الدم بتبدلات صغيرة في معدل التسريب الوريدي.

الصداع ونقص الضغط الوضعي (Postural hypotension) هي تأثيرات جانبية شائعة لاستعمال النترات.

لا تحتاج هذه التأثيرات الجانبية للحفظ. فمن السهل أن نرى أنها تتعلق مباشرة بآلية فعل النترات (توسع الأوعية). يؤدي التوسع الشديد للأوعية المحيطية إلى نقص ضغط وضعي (لاتستطيع الأوعية الدموية أن تتقلص وتحافظ على ضغط

الدم عندما يقف الشخص)، أما توسُّع الأوعية الدماغية فيعتقد أنه يؤدي للصُداع (Headaches).

ويوجد أيضاً المشكلة الهامة في تحمُّل المريض لتأثيرات النترات. وإنه من الهامشي جداً إدراج قائمة غير مهمة بهذا الشأن هنا. ومن الآن، يجب عليك ببساطة أن تلاحظ أن ذلك يحدث.

موسعات أوعية مباشرة أخرى (Other direct vasodilators)

ثمة عدة عوامل أخرى تعمل مباشرة على خلايا العضلات الملساء، مُنتجة توسع الأوعية. بالنسبة لهذه الأدوية الأخرى، فإن تعرُّف الاسم كموسع أوعية هو الأكثر أهمية لأن تُركِّز عليه.

يرخي الهيدرالازين (Hydralazine) والمينوكسيديل (Minoxidil) الشُرَيْنَات (Arterioles) مباشرة.

يُنتج ارخاء الشُرَين (Arteriole relaxation) نقصاً في ضغط الدم، ولكن الآلية الحقيقية لفعل هذه الأدوية غير واضحة. يؤدي النقص في ضغط الدم لتسرُّع قلب منعكس (Reflex tachycardia) وزيادة النتاج القلبي (تأثير غير مرغوب فيه عند المرضى الذين لديهم مُدَّخر قلبي محدود). كما تزيد هذه الأدوية تركيز الرينين (Renin) في البلازما. يمكن إحصار تَسَرُّع القلب المنعكس بمُحصِرات المستقبلات البيتا(β). ويمكن استعمال المدرات البولية لمواجهة احتباس الصوديوم والماء.

ملاحظة جانبية: يسبب المينوكسيديل نمو شعر غير مرغوب عند المرضى المتلقين للدواء لمعالجة فرط الضغط. وقد سُوِّق الدواء أيضاً للمعالجة الموضعية للصلع (Baldness) تحت اسم تجاري روجين (Rogaine).

مُحصِرات المُستقبِلات الألفا (α) والبيتا (α- and β-Blockers)

توسِّع مُناهضات المستقبلات α_1، مثل **البرازوسين (Prazosin)**، والتيرازوسين (Terazosin)، والدوكسازوسين (Doxazosin) الشرايين والأوردة (Veins).

استَذْكّر من مُناقشة أدوية الجهاز العصبي المستقل أن الأوعية الدموية هي تحت سيطرة المُستقبِلة الألفا (α) بشكل أولي. تسبب نواهِض المستقبلات الألفا (α) تضيُّق الأوعية بينما تسبب مُناهِضَات المستقبلات الألفا (α) توسُّع الأوعية. يمكن استعمال مُحصِرات المستقبلات الألفا (α) لمعالجة فرط ضغط الدم، ولكنها تقترن بنقص الضغط الوضعي، وخاصة بعد الجرعة الأولى. لذلك، يبدو أن استعمال مُناهضات المستقبلات الألفا (α) مفهوماً في معالجة فرط الضغط. إن المُناهِضَة المَزيجة للمُستقبِلات (α_1)، و (β_1) و (β_2)، واللابيتالول (Labetalol)، تُوسِّع الأوعية الدموية (المستقبلة α_1) دون إحداث زيادة مُنعَكِسَة في سرعة القلب (المستقبلة α_1).

تقي مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) من التنبيه الودي للقلب.

إن لمُحصِرات المستقبلات البيتا (β) بعض الاستعمال في معالجة فرط ضغط الدم. إنها تُنقِص سرعة القلب والنتاج القلبي (β_1) كما تنقص إطلاق الرينين (β_1) ومثل مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE)، قد لاتكون مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) فعالة في خفض ضغط الدم عند المرضى الأمريكيين الأفارقة.

قد تكون مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) مفيدة خاصة عند المرضى بالذبحة (Angina) أو أولئك المصابين بالشقيقة (الصداع النصفي) (Migraines).

بعض مُحصِرات المستقبلات البيتا المستعملة لمعالجة فرط ضغط الدم

أتينولول (Atenolol)	مُناهِضَة β_1
بيتاكسولول (Betaxolol)	مُناهِضَة β_1
كارتيولول (Carteolol)	مُناهِضَة β_1
ميتوبرولول (Metoprolol)	مُناهِضَة β_1
بنبوتولول (Penbutolol)	مُناهِضَة β_1
أسيبوتولول (Acebutolol)	مُناهِضَة β_1 زائداً بعض الفعالية المحاكية للوُدي
إزمولول (Esmolol)	مُناهِضَة β_1 زائداً بعض الفعالية المحاكية للوُدي
بروبرانولول (Propranolol)	مُناهِضَة β_1 وβ_2
نادولول (Nadolol)	مُناهِضَة β_1 و β_2
تيمولول (Timolol)	مُناهِضَة β_1 و β_2
بِندولول (Pindolol)	مُناهِضَة β_1 و β_2 زائداً بعض الفعالية المحاكية للوُدي

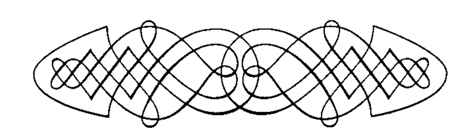
كما ترى من الجدول السابق، تُستعمل كلا مُحصِرات المستقبلات (β_1) الانتقائية واللاانتقائية بنجاح في فرط الضغط.

الكلونيدين (Clonidine)

يُنتِج إنقاص التدفق الودي الواضح نقصاً في ضغط الدم. وهناك ثلاثة أدوية فعالة مركزياً: الكلونيدين (Clonidine)، والميثيل دوبا (Methyldopa)، (أو α-ميثيل دوبا (α-methyldopa))، والجوانابنز (Guanabenz) تأكد أنك تعرف أسماءها وتستطيع استعراف هذه الأدوية كعوامل فعالة مركزياً حيث تُنقِص التدفق الوُدي.

الكلونيدين (Clonidine) هو ناهِض مستقبلة (α_2) مما يُنقِص التدفق (Outflow) الوُدي المركزي.

تُنقِص هذه الأدوية المقاومة المحيطية الإجمالية دون تبديل النتاج القلبي. كما أنك قد تتكهَّن، ليس لهذه الأدوية تأثير مباشر على الكلية ويمكن استعمالها عند المرضى المصابين بمرض كلوي. وتتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية نُعاس (Drowsiness) وجفاف فم (Dry mouth) (ذات صدى مشابه لأفعال مضادات الفعل الكوليني بالنسبة لي). ويوجد بعض الفُروق في آلية فعل هذه المركبات، ولكن هذه الفُروق تقع في أسفل القائمة غير المهمة بحيث لا تُزعج نفسك بها الآن.





الفصل الثالث عشر

الأدوية المستعملة في فشل القلب

(Drugs used in heart failure)

نظرة شاملة للفصل

إنقاص حِمْل العمل القلبي

ضبط السوائل الزائدة

استعزاز القَلوصيَّة

نظرة شاملة للفصل (Chapter overview)

يحدث فشل القلب عندما لايستطيع القلب ضخ دم كافٍ لإيفاء احتياجات الجسم. وبعد استبعاد أو تصحيح السبب المُؤرِّث، تكتنف المعالجة اللاحقة لفشل القلب تدبير الأعراض (Symptoms).

تستهدف معالجة فشل القلب إنقاص حِمْل العمل القلبي، وضبط زيادة السوائل، وتعزيز قَلوصيَّة عضلة القلب.

إنقاص حِمْل العمل القلبي (Reduction of cardiac workload)

تُقلل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أعراض فشل القلب بإنقاص مقدار العمل القلبي.

يمكن تحقيق إنقاص في حِمْل العمل القلبي ببساطة بإنقاص الفعالية الفيزيائية. ومن الناحية الفارماكولوجية، يمكن استعمال مُوسِّع أوعية. وتستعمل عادة مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) في هذه الحالة. لقد ظهر أن

مثبطات الإنـزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE) تُحسِّن الأعراض، وتبطئ تطور فشل القلب، وتطوِّل البقاء. ولايُعرف فيما إذا كانت مُناهضات مستقبلة الأنجيوتنسين II فعالة في معالجة فشل القلب مثل مثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين (ACE).

يمكن استعمال مُوسِّعات أوعية أخرى أيضاً لإنقاص حِمْل العمل القلبي. فقد أظهرت الدراسات أن المشاركة بين الهيدرالازين (Hydralazine) والإيزوسوربيد دي نترات (Isosorbid dinitrate) يمكن أن تُنتج تحسُّن عند مرضى فشل القلب.

يُستعمل النيتروبروسيد (Nitroprusside) في معالجة فشل القلب الحاد لأنه يُنقص كلا طليعة التحميل (Preload) والحُمُولة التِلْويَّة (Afterload) بدون التأثير على القَلوصيَّة (Contractility).

كما وجد أن لمُحصِرات المستقبلات البيتا (β) استعمالاً في معالجة فشل القلب. فرغم أن مُحصِرات المستقبلات البيتا (β) تستطيع إنقاص القَلوصية، فإن إنقاص التنبيه الوُدي يمكن أن يُسبب منافع طويلة الأمد.

ضبط السوائل الزائدة (Conttrol of excessive fluid)

تُستعمل مدرات البول دائماً تقريباً لضبط تراكم السائل الزائد في حالة فشل القلب.

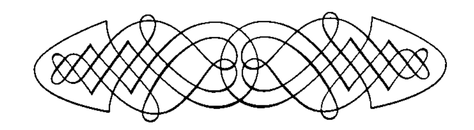
يرتبط فشل القلب مع احتباس الصوديوم والماء. ويمكن لضبط تراكم السائل الزائد أن يُفرِّج الأعراض. إن تقليل تناول الأغذية الحاوية على الصوديوم هو الخط الأول في الهجوم. كما تستعمل أيضاً مدرات البول. تُفرِّج مدرات البول الأعراض، ولكن لاتوقف تطوُّر المرض. وتستعمل جميع أصناف المدرات؛ يعتمد الاختيار على الوضع الإكلينيكي.

استعزاز القَلوصيَّة (Enhancement of contractility)

يستطيع الديجيتال (Digitalis) إنقاص أعراض فشل القلب.

يمكن استعمال جليكوزيدات الديجيتال في فشل القلب من أجل زيادة

القَلوصيَّة. إنها تُفَرِّج الأعراض وتزيد تَحَمُّل الجُهد، ولكن لم تُظهر أنها تُنقِص مُعدَّل الوفيات (Mortality). يمكن استعمال الأمينات المحُاكية للوُدي في فشل القلب الوخيم (Severe heart failure). يمكن استعمال كلا الدوبامين (Dopamine) والدوبيوتامين (Dobutamine)، ولكن كلاهما يُعطَيان داخل الوريد فقط. ولذلك فإنهما يُدَّخران للاستعمال قصير الأمد عند المرضى المُسعفين إلى المستشفى.





الفصل الرابع عشر
الأدوية المضادة لاضطراب النَّظْم

(Antiarrhythmic drugs)

تنظيم الصنف

أدوية الصنف I (مُحصِرات قنوات الصوديوم)

أدوية الصنف II (مُحصِرات المستقبلات البيتا (β))

أدوية الصنف III (مُحصِرات قنوات البوتاسيوم)

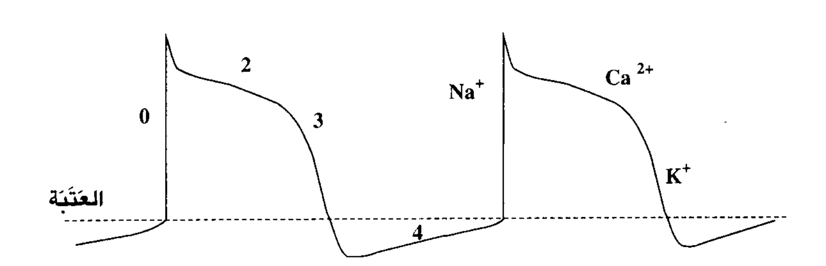
أدوية الصنف IV (مُحصِرات قنوات الكالسيوم)

أدوية أخرى مضادة لاضطراب النَّظْم

الأدوية التي تزيد سرعة القلب

تنظيم الصنف (Organization of class)

تحدث اضطرابات النَّظْم (Arrhythmias)، اضطرابات النَّظْم الطبيعي للقلب، عند الخلل الوظيفي (Malfunction) في أنظمة التوصيل الكهربي. ويمكن أن ينتج الخلل الوظيفي بسبب تبدل في سرعة القلب، أو النَّظْم (Rhythm)، أو تَوَلُّد الدَفْعَة (Impulse)، أو في توصيل (Conduction) الإشارات الكهربية (Electrical Signals) خلال عضلة القلب. تتضمن الأساليب اللادوائية لاضطرابات النَّظْم استعمال النواظِم (Pacemakers)، ومزيلات الرجفان المغروسة (Implantable defibrillators)، وجَذ (Ablation) مسالك التوصيل الزائغة.



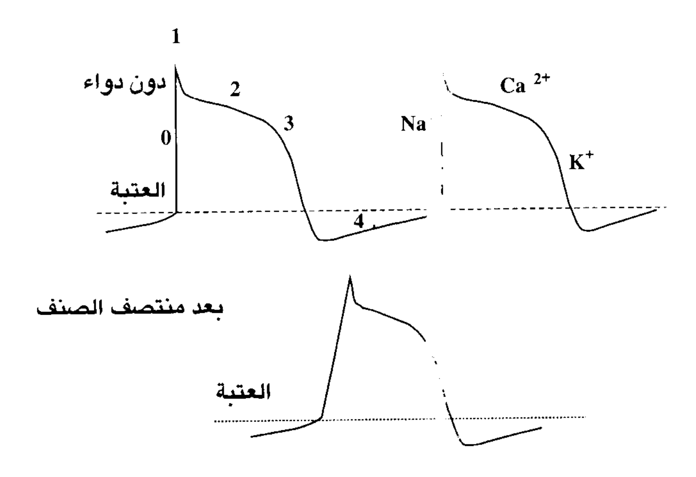
(الشكل 14-1): يُظهر هذا الشكل جُـهد الفعل القلبي. يُقسم جـهد الفعل إلى أطوار (مشار لها على اليسار). ويُعَيَّن شكل جهد الفعل بالأيونات التي تنساب خلال الطور (مشار إليها على اليمين).

لكي نفـهم فِعل وتصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النُّظْم، فمن الضروري أولاً فـهم الحركات الأيونيـة المُستبطِنة لجُـهد الفـعل القلبي (Cardiac action potential) (الشكل14-1). ومن الجيد أيضاً تذكُّر الجريان الطبيعي للكهرباء في القلب. ما الذي يُضبِّط السرعة؟ وماالذي يُضبِّط النُّظْم (Rhythm)؟ وما الذي يسود في الحالات الطارئة (Emergencies)؟ تُصنَّف العوامل المضادة لاضطراب النُّظْم في أربع مجموعات حسب الجزء الذي تؤثر فيه من الدورة القلبيـة (Cardiac cycle). وهذا نظام شامل، ولكنه غير دقيق تماماً. فهناك عدة أدوية لها أكثر من تأثير واحد، وأخرى لا تقع في أي واحدة من هذا الفئات الأربع.

أدوية الصنف I (مُحصِرات قنوات الصوديوم)
[(Class I drugs (sodium channel blockers)]

أدوية الصنف I هي أساساً قنوات مُحصرات قنوات الصوديوم.

تتميز أدوية الصنف I بمقدرتها على تقييد دخول الصوديوم إلى الخلية أثناء إزالة الاستقطاب (Dipolarization). وهذا يُنقص معدل (Rate) ارتفاع الطور 0 لجهد الفعل (الشكل 14-2). تكبِت هذه الأدوية أيضاً التلقائية (Automaticity) في ألياف بوركنجي (Purkinje fibers) وحزمة هيس (His bundle).



(الشكل 14-2): تقيّد مضادات اضطراب النُّظْم من الصنف I دخول الصوديوم إلى خلايا عضلة القلب أثناء إزالة الاستقطاب. وهذا ينقص معدل ارتفاع الطور 0.

وتقسم أدوية الصنف I بدورها إلى ثلاث مجموعات. والفُروق بين الأصناف A، وB، و C ليست ذات أهمية رئيسية للطلاب المبتدئين في علم الأدوية (الفارماكولوجيا)؛ يمكن تعلُّم هذه المعلومات لاحقاً. تُبطئ أدوية الصنف IAمعدّل ارتفاع الطور 0 وتطيل دَورُ الحِرَان (Refractory period) الفعال للبطين (Ventricle). وأن لأدوية الصنف IB تأثير أقل على الطور 0، لكنها تقصِّر مدة جهد الفعل ودَورُ الحِرَان لألياف بوركنجي. وإن لأدوية الصنف IC التأثير الأكبر على إزالة الاستقطاب الباكرة ولها تأثير أقل على دَورُ الحِرَان للبطين.

أدوية الصنف IA (Class IA drugs)	أدوية الصنف IB (Class IB drugs)	أدوية الصنف IC (Class IC drugs)
بروكايينامايد (Procainamide)	**ليدوكايين (Lidocaine)**	إنكاينيد (Encainide)
كينيدين (Quinidine)	ميكسيليتين (Mexiletine)	فليكاينيد (Flecainide)
ديسوبيرامايد (Disopyrmide)	فينيتوين (Phenytoin)	إنديكاينيد (Indecainide)
	توكاينيد (Tocainide)	بروبافينون (Propafenone)
		توكاينيد (Tocainide)

لدينا هنا عقبة كبيرة تواجد طلاب علم الأدوية (الفارماكولوجيا). لاحظ أنه يوجد سَجع (نغمة) وتفسير قليل للأسماء المعطاة لأدوية الصنف I. إذا فهمت مسبقاً هذه الأدوية في الصنف، فقد تميز بعض المخدرات الموضعية (Local anesthetics)(البروكايناميد والليدوكايين). يبدو الكثير من أسماء هذه الأدوية متشابه قليلاً، لأنها تنتهي بـ (Cainide-). إن التعرّف الثاقب للاسم سيكون المساعد الأكبر مع هذه المجموعة من الأدوية.

إن الأسماء والآلية الشاملة للفعل هي النقاط الأكثر أهمية لأن تعرفها حول مضادات اضطراب النُّظْم من الصنف I. وحالما تتمرس على هذه المعلومات، يمكنك إضافة حقائق حول بعض العوامل الإفرادية.

تفيد أدوية الصنف IA في معالجة اضطرابات النَّظْم الأُذينية والبُطينية.

إن هذه الأدوية ـ الكينيدين، والبروكاييناميد، والديسوبيراميد ـ ذات غاية مضادة لاضطراب النُّظْم. وعندما تقرأ حول استعمالات واستطبابات هذه الأدوية، ركِّز على التشابهات. وستستطيع لاحقاً العودة وأخذ الفُروق بعين الاعتبار.

كما قد تخمِّن من خلال اسمها، فإن اسم الكينيدين متعلق بالكينين (Quinine). فلكلا الكينيدين والكينين أفعال مضادة للملاريا (أنظر الفصل 34).

تستعمل أدوية الصنف IB [**الليدوكايين (Lidocaine)** هو ***دواء الاختيار***] لمعالجة اضطرابات النُّظْم البُطينية [تسرع القلب البُطيني (Ventricular tachycardia)، والرجفان البُطيني (Ventricular fibrillation)، والانتباذ البطيني (Ventricular ectopy)].

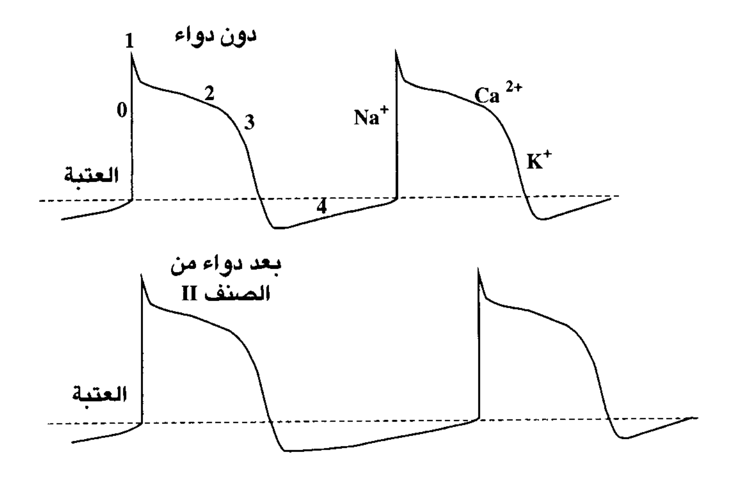
إن أدوية الصنف IB أقل فعالية بكثير في معالجة اضطرابات النُّظْم الأُذينية (فوق البطين) من أدوية الصنف IA. إذا (أو عندما) درست دعم الحياة القلبي المتقدِّم (Advanced cardiac life support;ACLS)، فسوف تتعلم كيف تُعطي الليدوكايين في الأوضاع الطارئة (الإسعافية) لمعالجة مرضى اضطرابات النُّظْم البُطينية.

تفيد عوامل الصنف IC في كبت اضطرابات النَّظْم البُطينية.

يُمتص الفليكاينيد (Flecainide) والبروبافينون (Propafenone)فموياً ويستعملان للكبت المزمن لاضطرابات النَّظْم البُطينية (على عكس المعالجة الحادة لمرضى اضطرابات النَّظْم البُطينية، وهو دور عوامل الصنف IB).

أدوية الصنف II (مُحصِرات المستقبلات البيتا ((β) [Class II drugs -(β Blockers)].

تُعد محصرت المستقبلات البيتا (β) مضادات اضطرابات النَّظْم من الصنف II.



(الشكل 14-3): تزيد مضادات النَّظْم من الصنف II دَورُ الحِرَان بين جهود الفعل.

إن آلية فعل هذه الأدوية، بدلالة تثبيت النَّظْم (Rhythm stabilization)، غير معروفة. يُنتج استعمال محصرات المستقبلات البيتا (β) تثبيت الغشاء القلبي. ويُبطِّء التوصيل خلال العقد الجيبية الأُذينية (sinoatrial) (SA) والأُذينة البطينية (Atrioventricular; AV) بينما يزداد دَورُ الحِرَان (الشكل 14-3). وتتوفر قائمة من محصرات مستقبلات البيتا (β) في (الفصل 12).

تفـيـد هذه الأدوية بشكل خـاص في كـبت اضطرابات النَّظْم التـسـرُّعـيـة (Tachyarrhythmias) الناتجة عن زيادة الفعالية الوُدية.

البروبرانولول (Propranolol) هو مُحصِر المستقبلات البيتا (β) شائع الاستعمال كثيراً لمعالجة مرضى اضطراب النَّظْم.

أدوية الصنف III (مُحصِرات قنوات البوتاسيوم)

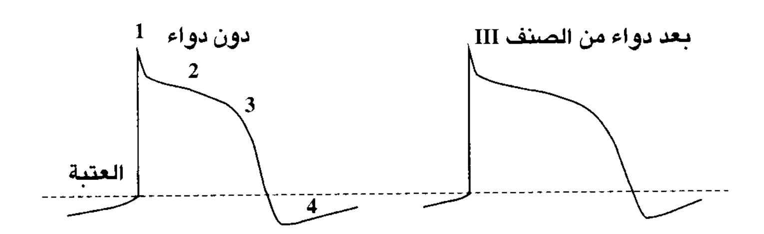
[Class III drugs (potassium channel blockers)]

تُطيل مـضـادات اضطراب النَّظْم من الصنف III عـودة الاسـتـقطاب (Repolazation). وأحياناً تُصنف كمحصرات لقنوات البوتاسيوم.

تُبدي هذه الأدوية خواصاً فارماكولوجية معقدة. وتصنف معاً لأنها تُطيل مدة جُهد الفعل دون تبديل طور إزالة الاستقطاب 0 أو جـهـد الغشاء في وضع الراحة (الشكل 14-4).

أدوية الصنف III (Class III drugs)
بريتيليوم (Bretylium)
أميودارون (Amiodarone)
دوفيتيليد (Dofetilide)
سوتالول (Sotalol)

ربما كان من الحكمة تضمين أسماء هذه الأدوية في قائمة التعرُّف لديك. ومع ذلك، لاحظ أن كتباً كثيرة لا تُضمِّن السوتالول (Sotalol) هنا. يجب أن تدقق في كتابك المدرسي أو مذكرات محاضراتك.



(الشكل 14-4): تطيل مضادات اضطراب النَّظْم من الصنف III مدة جهد الفعل دون تبديل طور أزالة الاستقطاب 0 أو جهد الغشاء في وضع الراحة.

تفيد عوامل الصنف III في معالجة اضطرابات النَّظْم البُطينية المعنِّدة.

أدوية الصنف IV (مُحصِرات قنوات الكالسيوم)
[Class IV drugs calium channel blockers)]

مضادات اضطراب النَّظْم من الصنف IV هي مُحصِرات قنوات الكالسيوم. تُبطئ هذه الأدوية التوصيل خلال العُقدة الأُذينية البُطينية (AV node) وتُزيد دَورُ الحِرَان الفعّال في العقدة الأُذينية البُطينية.

قد تُنهي هذه الأفعال إضطرابات نَظْم عودة الدخول (Reentrant arrhythmias) التي تتطلب العُقدة الأُذينية البُطينية (AV node) في التوصيل. وقد قُدِّمت قائمة من مُحصرات قنوات الكالسيوم في الفصل الثاني عشر. إن لبعض مُحصرات قنوات الكالسيوم تأثير على القلب أكبر من التأثير على العضلات الملساء الوعائية؛ وتأثيرات المُحصِرات الأخرى معاكسة تماماً.

تُحصر هذه الأدوية تيار الكالسيوم البطيء للداخل خلال الطورين 0 و 2 من الدورة القلبية. تُبطئ هذه الأدوية التوصيل وتطيل دَورُ الحِرَان الفعال، وخاصة في العُقدة الأُذينية البُطينية بإبطاء تيار الكالسيوم للداخل.

إن مُحصرات قنوات الكالسيوم فعالة ضد اضطرابات النَّظْم الأُذينية أكثر من البُطينية.

إن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية هي نتيجة لأفعالها الأخرى، مثل توسُّع الأوعية. ويجب أن لايكون ذلك مدهشاً.

أدوية أخرى مضادة لاضطراب النُّظْم (Other antiarrhythmic drugs)

كما لوحظ سابقاً، يوجد عدد من الأدوية لاتقع بشكل صِرف في الأصناف الأربعة من مضادات اضطرابات النُّظْم. ومن الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النُّظْم الأدينوزين (Adenosine) والجليكوزيدات القلبية (ديجوكسين).

الأدينوزين (Adenosine) هو *دواء الاختيار* لمعالجة تسرع القلب فوق البطين الانتيابي (Paroxysmal supraventricular tachycardia).

يُعطى الأدينوزين داخل الوريد وله عمر نصفي قصير جداً (ثواني). إنه يُخمِّد فعالية العُقدة الأُذينية البُطينية والجيبية (Sinus). وبسبب أن معظم الأشكال الشائعة من تسرع القلب فوق البُطين الإنتيابي تكتنف مسلك عودة الدخول، فإن الأدينوزين فعال في إنهاء اضطراب النُّظْم.

يستعمل **الديجوكسين (Digoxin)** لضبط المُعدَّل (السرعة) البُطيني في الرجفان أو الرفرفة الأُذينية (Atrial fibrillation or flutter).

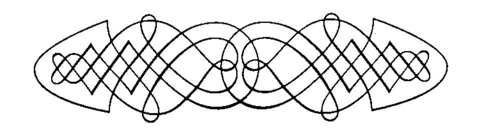
يبطئ الديجوكسين التوصيل خلال العقدة الأُذينية البُطينية ويزيد دور حِرَان العقدة الأذينية البُطينية. وهذا ينقص عدد وتواتر الدَفَعات (Impulses) التي تمر من الأذينتين (Atria) إلى البُطينين (Ventricles) وهذا هام عندما يكون الأُذينان خارج السيطرة، كما في الرفرفة (Flutter) أو الرجفان (Fibrillation).

الأدوية التي تزيد سرعة القلب (Drugs that increase heart rate)

تتضمن الأدوية التي يمكن استعمالها لزيادة سرعة القلب **الأتروبين (Atropine)، والإيزوبروتيرينول (Isoproterenol)، والإبينفرين (Epinephrine)**.

تُستعمل هذه الأدوية لمعالجة بطء القلب (Bradycardia). إن إحصار الجهاز اللاودي (والذي يحاول إبطاء القلب) بالأتروبين (مُناهِضَة موسكارينية) يزيد سرعة القلب. ولمعلوماتك الإطلاعية، فإن جرعة إجمالية من 3 مللي جرام (ملج) أتروبين تسبب إحصاراً كامل الفعالية المُبْهَميَّة (Vagal). تزيد مُناهِضَات الوُدي أيضاً

سرعة القلب بتنبيه مباشر للمستقبلات البيتا(β) في القلب. ويمكن لزيادة سرعة القلب والقَلوصية أن تسيء للإقفار (نقص التروية) (Ischemia) عند المرضى ذوي القلب المعرض للخطر (At risk).





الفصل الخامس عشر

الأدوية التي تؤثر على الدم

(Drugs that affect blood)

تنظيم الصنف

العوامل المضادة للصُفيحات

مضادات التخثر

الأدوية الحالّة للخثرة

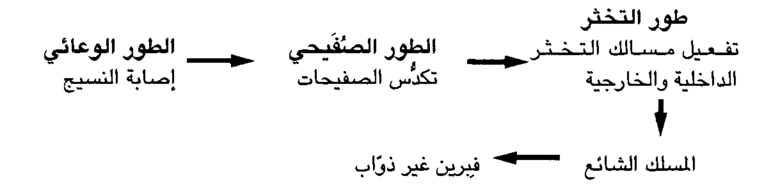
مثبطات الفُسفُودايستراز

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم

تنظيم الصنف (Organization of class)

تتكون عملية الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار: الوعائي (Vascular)، والصُفيحي (Platelet)، والتخثر (Coagulation) (الشكل 15-1). إن الطور الحالّ للفيبرين (Fibrinolytic phase) الذي يلي هذه الأطوار يمنع عملية التجلط (Clotting) من الانتشار دون التحكُّم بعيداً عن مقر الإصابة (Injury). وقد يكون مساعداً في هذه النقطة مراجعة الآليات المُرقئة (Hemostàtic) في كتاب الفيزيولوجيا لديك.

تستجيب الصُفيحات لإصابة النسيج بالالتصاق (Adhering) بمقر الإصابة؛ ومن ثم تُطلِق حبيبات تحوي وسائط كيماوية تعزز التكدُّس (Aggregation). تسبب العوامل المُطْلَقة من الصفيحات والنسيج المصاب تفعيل شلال التخثر. وهذا يُنتج تشكيل الثرومبين (Thrombin)، والذي يحوِّل بدوره الفِبرينوجين (Fibrinogen) إلى فبرين (Fibrin). تُثبِّت الروابط المتصالبة اللاحقة لطيقان الفبرين (Fibrin strands) الجُلطة (Clot).



(الشكل 15-1): يتكون الإرقاء (Hemostasis) من ثلاثة أطوار: الوعائي، والصُفيحي، والتخثر. والنتيجة النهائية لهذه الأطوار هي تشكيل الفبرين.

تتوافر أدوية تتداخل مع الطورين الصُفيحي والتخثر من الاستجابة الأولية لإصابة النسيج.

الأدوية المضادة للصُفيحات (Antiplatelet drugs)	الأدوية المضادة للتخثر (Anticoagulant drugs)
مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (Nsaids) (Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs)	**هيبارين (Heparin)**
أبسيكسيماب (Abciximab)	**وارفارين (Warfarin)**
كلوبيدوجريل (Clopidogrel)	أرديبارين (Ardeparin)
ديبيريدامول (Dipyridamole)	دالتيبارين (Dalteparin)
إبتيفيباتيد (Eptifibatide)	داناباروید (Danaparoid)
ريدوجريل (Ridogrel)	ديكومارول (Dicumarol)
تيكلوبيدين (Ticlopidine)	إنوكسابارين (Enoxaparin)
تيروفيبان (Tirofiban)	
الأدوية الحالّة للخثرة (Thrombolytic drugs)	
ستروبتوكيناز (Streptokinase)	ريتبلاز (Reteplase)
ألتيبلاز (Alteplase)	مُنشِّط مُولِّد البلازمين النسيجي (t-PA)
أنتي ستريبلاز (Antistreplase)	يوروكيناز (Urokinase)
لانوتيبلاز (Lanoteplase)	

قارن أدوية هذا الجدول بتلك الموجودة في كتابك المدرسي أو نشرات الصف المجانية. واشطب أي مما لاتحتاج تعلّمه وأضف أي جديد.

عند مراجعة الأدوية الواقية من الجُلطات وتلك التي تحلّ الجُلطات، فلابد من ذكر الأدوية التي تعمل كدِريقات (Antidotes). وأخيراً، فسوف نأخذ بالاعتبار الأدوية المستعملة لمعالجة فقر الدم (Anemia).

العوامل المضادة للصُفيحات (Antiplatelet agents)

تُنقِص مُثبِّطات تكدُّس الصُفيحات تشكيل الإشارات الكيميائية التي تُعزز تكدُّس الصفيحات. وتعطى الأدوية التي تُثبِّط وظيفة الصفيحات للوقاية (Prophylaxis) النوعية نسبياً من الخُثار (Thrombosis) الشرياني خلال تدبير النوبات القلبية [احتشاء عضلة القلب (Myocardial infarction)] وبُعَيْد التنبيه، تقوم الصفيحات بتخليق الثرومبوكسان A_2 (TXA_2) (Thromboxane A_2) ويعتبر الـ (TXA_2) مُنبِّهاً نوعياً للتكدُّس.

تثبِّط مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، بما في ذلك الأسبرين، تكدُّس الصفيحات وتطيل زمن النزف (Bleeding time).

سيتم شرح مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) في (الفصل 43) وهذه العوامل تُثبِّط السيكلوأوكسيجيناز (Cyclooxygenase). وهذا يثبط تشكيل الثرومبوكسان A_2 (TXA_2) (ثرومبوكسان) في الصفيحات.

يُنقِص الديبيريدامول (Dipyridamole) التصاق (Adhesion) الصفيحات بالبطانة (Endothelium) المتضررة، ولكنه لايبدّل زمن النزف. إن الديبيريدامول هو مثبط للفوسفودايستراز ويزيد مستويات أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (Cyclic adenosine 3´- 5´ monophosphate; cAMP) في الصفيحات. وقد ذُكر على أنه موسِّع أوعية تاجية كذلك (مضاد ذبحي (Antianginal)) ويستعمل عادة بالمشاركة مع الأسبرين (Aspirin) أو الوارفارين (Warfarin).

يثبط التيكلوبيدين (Ticlopidine) والكلوبيدوجريل تكدُّس الصفيحات ويُطيل زمن النزف، ولكن آلية الفعل غير مفهومة.

تقي مُناهِضَات مُستقبلِة الجليكوبروتين الصُفيحية (IIb/IIIa) من تكدُّس الصفيحات بتقييد ارتباط الفبرينوجين (Fibrinogen) وعامل فون ڤيلبراند (von Willebrand factor) بمستقبلة الجليكوبروتين (IIb/IIIa) على الصفيحات.

تُعرف مُستقبلة الجليكوبروتين بمستقبلة (IIb/IIIa)، وهي حاسمة في تكدُّس الصفيحات. ترتبط جزيئات الفبرينوجين بهذه المستقبلات وتُشكل جسوراً بين الصُفيحات المتجاورة، مما يسمح بتكدُّسها. إن الأبسيكسيماب (Abciximab) ضد أحادي النسيلة (Monoclonal antibody) للمستقبلة، بينما التيروفيبان (Tirofiban) والإبتيفيباتيد (Eptifibatide) فهما مُناهضان للمستقبلة. تزيد جميع هذه الأدوية اختطار (Risk) النزف، وخاصة في مقر المأتى الشرياني.

يُثبط الريدوجريل (Ridogrel) مسلك حمض الأراكِيدونيك (Arachidonic acid) في مقرين اثنين. فهو مثبط لسنتازالثرومبوكسان A_2 (TXA$_2$ synthase)، ويُحصر تشكيل الثرومبوكسان A_2 (TXA_2)، كما أنه مُناهِضَة لُمستقبلة البروستاجلاندين إندوبيروكسيد (Prostaglandin endoperoxide).

مضادات التخثر (Anticoagulants)

تُثبِّط الأدوية المضادة للتخثر تطور وتضخم (Enlargement) الجلطات (Clots). ويجب أن يكون جَلياً من خلال إسم المجموعة بأن هذه الأدوية تعمل بالتداخل مع طور التخثر في الإرقاء. وتقسم هذه الأدوية بشكل طبيعي إلى مجموعتين: الهيبارين وأدوية أخرى. الأدوية الأخرى غير الهيبارين فعالة فموياً وتتضمن الوارفارين والديكومارول.

إن الأثر الجانبي الرئيسي لجميع مضادات التخثر هو النزف (Hemorrhage).

يجب أن يكون البيان السابق بديهي، ولكنه يستحق الذكر.

إن الأدوية المضادة للتخثر غير فعالة تجاه الجلطات المتشكلة سابقاً.

توفر المعالجة بمضادات التخثر وقاية (Prophylaxis) من الُخثار (Thrombosis) الوريدي والشرياني. ولا تستطيع هذه الأدوية إذابة الجلطات المتشكلة سابقاً، ولكن قد تقي أو تبطئ امتداد الجلطة الموجودة. وهي مفيدة للوقاية من خُثار الوريد العميق والانصِمام الرئوي (Pulmonary embolism). تُنقِص المعالجة بمضادات التخثر عند مرضى الرجفان الرئوي الأذيني اختطار الانصِمام المجموعي (Systemic) والسكتة (Stroke).

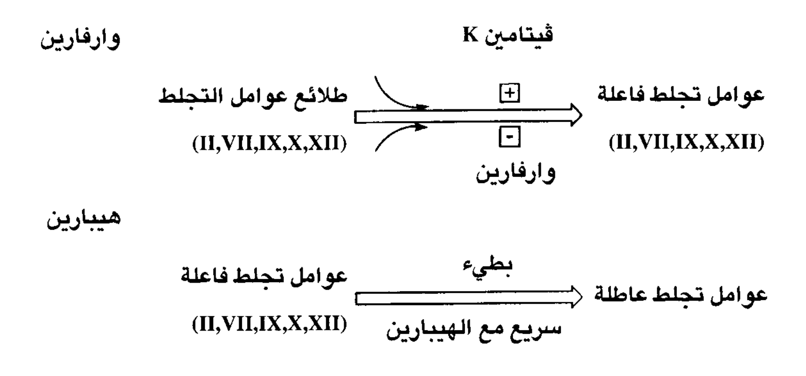
يتداخل **الهيبارين (Heparin)** مع تفعيل عامل التجلط في كلا المسلكين الداخلي المنشا والخارجي المنشأ.

تنتج الأفعال المضادة للتخثر الرئيسية للهيبارين من ارتباطه بمضاد الثرومبين III (Antithrombin III). كما أن الهيبارين أيضاً يُعطِّل فعالية العوامل (IIa، و IXa، و Xa، و XIa، و XIIa، و XIIIa) ويَستَعْدِل الثرومبوبلاستين النسيجي (Tissue thromboplasin) العامل (III). إن الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي هي قليلة السكاريد (Oligosaccharides) مستخلصة من الهيبارين. ولهذه العوامل نِسَب فعالية كمضادة (Xa) نسبة إلى (IIa) أكبر من الهيبارين، وهذا مما يسمح باستعمالها بجرعات أقل. إضافة لذلك، إن للهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي (Low-molcular-weight heparins) توافراً (إتاحة) بيولوجياً (Bioavailability) أكبر بعد حقنها تحت الجلد ولها نصف عمر أطول من الهيبارين.

البروتامين (Protamine) هو مُناهِضَة نوعية للهيبارين يمكن استعماله لمعالجة النزف المُحرَّض بالهيبارين (Heparin-induced hemorrhage).

إن البروتامين هو من البروتينات القاعدية ذات الأُلفة العالية للهيبارين المشحون سلبياً. وإن إرتباط البروتامين والهيبارين فوري ويُنتج مركباً خاملاً (Inert complex).

الوارفارين (Warfarin)، وهو مُناهِضَة للڤيتامين K، يعد دواء الاختيار كمضاد تخثر فموي.



(الشكل 15-2): كتذكرة بصرية، يخطط هذا الشكل العمليات التي من خلالها يُحصِر الوارفارين تنشيط عوامل التجلط وإسراع الهيبارين لتعطيل عوامل التجلط.

تتطلب عدة عوامل تخثر بروتينية الڤيتامين (K) لتنشيطها قبل أن تشترك في عملية التجلط. وتتداخل مضادات التخثر الفموية مع فعل الڤيتامين K. لذلك، تُؤَخِّر مُضادلت التخثر الفموية تنشيط عوامل تخثر جديدة (الشكل 15-2). وهي لاتؤثر على العوامل المُنشطَّة مسبقاً. وهذا يعني وجود تأخير في بدء فعل مضادات التخثر الفموية. وتستعمل مضادات التخثر عندما يُستَطَب بالمعالجة طويلة الأمد (Long term therapy).

يستطيع إعطاء الڤيتامين (K) التغلب على التأثيرات مضادة التخثر للعوامل الفموية، ولكن التأثير يستغرق حوالي 24 ساعة.

يرتبط الوقت الذي يستغرقه الڤيتامين (K) للتغلب على التأثيرات المضادة للتخثر للعوامل الفموية مباشرةً بآلية الفعل أيضا. ويستغرق صُنع عوامل جديدة مضادة للتخثر فترة من الزمن.

هناك عدد كبير من التآثرات الدوائية (Drug interactions) مع مضادات التخثر الفموية.

هناك أدوية كثيرة تزيد أو تنقص تأثيرات مضادات التخثر الفموية. ومن غير الممكن حفظها جميعاً. والشيء الهام الآن هو أن تتذكر أنه يوجد الكثير من التآثرات الدوائية.

الأدوية الحالّة للخثرة (Thrombolytic drugs)

تعطى الأدوية المضادة للتخثر والأدوية المضادة للصُفيحات للوقاية من تشكيل أو امتداد الجُلْطات (Clots). وتستعمل الأدوية الحالة للخثرة لحلّ (Lyse) الجُلْطات المتشكلة مسبقاً.

وهذا التمييز هام للاستعمال الإكلينيكي لهذه الأدوية. إن حل الفبرين (Fibrinalysis) هو عملية تحطيم الفبرين الذي يُبقي الجلطة متجمعة. ويبدأ حلّ الفبرين بتنشيط مُولِّد البلازمين (Plasminogen) إلى بلازمين (Plasmin). ثم يُحفِّز البلازمين تدرُّك (Degradation) الفبرين (Fibrin). إن تنشيط مولد البلازمين يبدأ طبيعياً بمنشطات مولد البلازمين (Plasminogen activators) (هل الأمر واضح حتى الآن؟).

إن الأدوية الحالّة للخثرة هي مُنشِّطات مولد البلازمين.

هناك حالياً جيلين إثنين من مُنشِّطات مولد البلازمين (Plasminogen)، أول وثان. تُحوِّل أدوية الجيل الأول وتتضمن الستروبتوكيناز (Streptokinase) واليوروكيناز (Urokinase)) مولد البلازمين إلى بلازمين خلال البلازما (Plasma). أما أدوية الجيل الثاني (وتتضمن مُنشِّط مولِّد البلازمين النسيجي (Tissue plasminogene activator)، أو (t-PA)) فتنشِّط انتقائياً مولِّد البلازمين الذي يرتبط بالفبرين. وهذا يفترض إنقاص التأثيرات الجانبية للدواء من خلال استهداف مقر الفعل.

إن حلّ الجلطة وإعادة الإرواء (Reperfusion) هي المفضلة إذا بدأت المعالجة مبكرة بعد تشكيل الجلطة. وتصبح الجلطات أصعب بكثير على الانحلال مع الزمن.

أظهرت الأدوية الحالّة للخثرة أنها تحلّ الخثرات في الشرايين والأوردة وتُعيد إرواء النسيج. وتستعمل في تدبير الانصِمام الرئوي (Pulmonary embolism)، والخُثار الوريدي العميق (Deep vein thrombosis)، والانصِمام الخُثاري الشرياني (Arterial thromboembolism). وقد أثبتت أنها مفيدة خاصة في نوبات القلب الحادة المسبَّبَة بخثرة في الشريان التاجي.

إن الأثر الجانبي الرئيسي للأدوية الحالّة للخثرة هو النـزف (Bleeding).

يجب أن لايأتي هذا البيان باستغراب لديك.

إن **الستربتوكيناز (Streptokinase)** بروتين غريب ومُستَضِدي (Antigenic)، أما مُنشِّط مولِّد البلازمين النسيجي (t-PA) فغير مُستَضِدي.

إن مُستَضِدية (Antigenicity) الستربتوكيناز (نتيجة لمنشأه البكتيري)، تُنتج أحد التأثيرات الجانبية لهذا الدواء: التفاعل التأقي ـ الأرجي (Allergic-anaphylactic reaction) وقد يُطوِّر المرضى أضداداً (Antibodies) للستروبتوكيناز فتعطِّل فعاليته. وهذه التفاعلات أقل ميلاً للحدوث بعد إعطاء مُنشِّط مولِّد البلازمين النسيجي(t-PA)، لأن الـ (t-PA) من منشأ بشري (يُنتَج بتقنية الدنا المأشوب (Recombinant DNA technology).

وتتوافر الآن أشكال مأشوبة من مُنشِّط مولِّد البلازمين النسيجي (t-PA)، تتضمن ريتيبلاز (Reteplase)، وألتيبلاز (Alteplase)، ولانوتيبلاز (Lanoteplase)، وهي مثبطات متوافرة الآن. وهي تختلف عن مُنشِّط مولِّد البلازمين النسيجي (t-PA) في زمن الفعل ومدته.

مثبطات الفُسفُودايستراز (Phosphodiestirase inhibitors)

تُستعمل مثبطات الفوسفودايستراز III [بنتوكسي فيللين (Pentoxifylline) وسيلوستازول (Cilostazol)] لمعالجة العَرَج المُتَقَطِّع (Intermittent claudication).

إن العرج المتقطِّع هو عرض لمرض شرياني محيطي ويسبب ألم موهن (Debilitating pain)، وأوجاع (Aches)، ومُعُوص (Cramps) في الرجلين مما يُنقص قابلية الشخص على المشي. تستهدف هذه العوامل عمليات متعددة تتعلق بالدوران المحيطي، ومتضمنة تثبيط تكدّس الصفيحات، كما تسبب توسع الأوعية.

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم
(Drugs used in the treatment of anemia)

يُعرَّف فقر الدم بأنه انخفاض مستوى هيموجلوبين (Hb) البلازما (Plasma hemoglobin) تحت الطبيعي. ويمكن أن يعكس ذلك نقص عدد خلايا الدم الحمراء أو وجود انخفاض شاذّ في محتوى الهيموجلوبين. وهناك أسباب كثيرة لفقر الدم. ونحتاج أن نعيِّن السبب، قبل المعالجة.

الأدوية المستعملة في معالجة فقر الدم (Drugs used in the treatment of anemia)
إريثروبويتين (Erythropoietin) ***الحديد (Iron)*** سيانوكوبالامين (قيتامين B_{12}) (Cyanocobalamin) إبوتين ألفا (Epoetin alpha) حمض الفوليك (Folic acid)

تُستعمل أملاح الحديد (Iron salts)، مثل سلفات الحديدوز (Ferrous sulphate) كإمدادات حديد (Iron supplements) لمعالجة فقر الدم بعَوَز الحديد (Iron deficiency anemia).

يستعمل حمض الفوليك والقيتامين B_{12} لمعالجة حالات فقر الدم الحادثة بسبب أعواز هذه القيتامينات.

يُخلَّق الإريثروبويتين (Erythropoietin) في الكلية استجابة لنقص التأكسج (Hypoxia) أو فقر الدم. ومن ثم يُنبِّه تكوُّن الكريات الحمر (Erythropoiesis) [تكاثر الكريات الحمراء (Red cell proliferation)].

الإبوتين ألفا (Epoetin alpha) هو إريثروبويتين بشري مأشوب (Human recombinant erythropoietin).

يستعمل الإريثروبويتين البشري في معالجة فقر الدم المترافق مع المرحلة النهائية من الفشل الكلوي (End-stage renal failure).



الفصل السادس عشر
الأدوية الخافضة للشحم

(Lipid-lowering drugs)

تنظيم الصنف

شرح إضافي للآليات

تنظيم الصنف (Organization of class)

لقد ظَهَر أن مرض الشريان التاجي (Coronary artery disease)، ونوبات القلب (Heart attacks)، والسكتات (Strokes) مترابطة مع مستويات البلازما من كوليستيرول المصل (Serum cholestrrol) وجُسيمات البروتين الشحمي (Lipoprotein particles). ولذلك، فقد يتزايد الاهتمام في خفض مستويات الكوليستيرول والبروتين الشحمي عند المرضى في المعرضين للخطر (At-risk patients) من خلال النظام الغذائي (Diet) أو بالمداخلة الدوائية.
تهدف الأدوية المستعملة في معالجة شحميات المصل المرتفعة [فرط شحميات الدم (Hyperlipidemias)] لإنقاص إنتاج البروتين الشحمي أو الكوليستيرول، وزيادة تدرُّك البروتين الشحمي، أو زيادة نزع الكوليستيرول من الجسم.

إن البروتينات الشحمية هي بروتينات تربط وتنقل الدهون (Fats)، مثل الشحوم (Lipids) والجليسريدات الثلاثية، في الدم. وتُصنَّف حسب الشحم ومحتوى البروتين، ووظيفة النقل، وآلية توليد الشحم. يُشار إلى البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (High-density lipoproteins;HDL) عادة بالكوليستيرول الجيد (Good cholesterol) بعكس البروتينات الشحمية الخفيضة الكثافة والوضيعة الكثافة (Low-and very-low-density lipoproteins;LDL & VLDL) والتي تسمى الكوليستيرول السيّء (Bad cholesterol).

إن الحقائق الأكثر أهمية حول الأدوية القليلة نسبياً في هذا الصنف هي

آليات الفعل. إن المذاق (Taste)، والجرعة (Dose)، والتكلفة (Cost) هي أيضاً اعتبارات هامة من الناحية العملية.

الأدوية (Drugs)	الآلية (Mechanism)
لوڤاستاتين (Lovastatin)	تثبط مُختزلة تميم الإنزيم هيدروكسي ميثيل الجلوتاريل (HMG-CoA reductase)
أتورڤاستاتين (Atorvastatin)	
سيريڤاستاتين (Cerivastatin)	
فلوڤاستاتين (Fluvastatin)	
براڤاستاتين (Pravastatin)	
سيمڤاستاتين (Simvastatin)	
كوليستيرامين (Cholestyramine)	بروتينات رابطة للأحماض الصفراوية (Bile acid-binding resins)
كوليستيبول (Colestipol)	
نياسين (Niacin)	؟
بنزافيبرات (Bezafibrate)	تزيد فعالية ليباز البروتينات الشحمية
كلوفيبرات (Clofibrate)	
فينوفيبرات (Fenofibrate)	
جيمفيبروزيل (Gemofibrozil)	

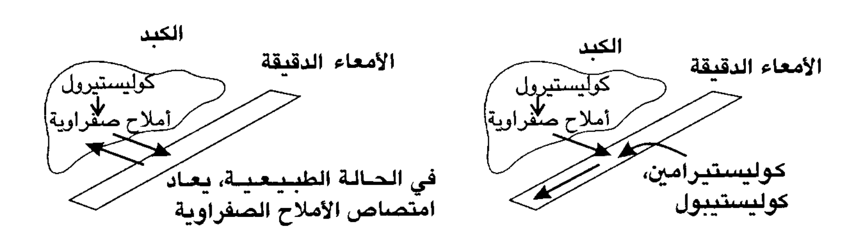
قارن أولاً الأدوية في الجدول السابق بتلك الموجودة في كتابك المدرسي أو في النشرات الموزعة في الصف، وأضف أو اشطب أدوية حسب الحاجة. ثم قارن آليات الفعل الملحوظة هنا مع تلك في كتابك المدرسي أو النشرات. فبعض هذه الآليات غير مؤكدة، لذلك فقد توجد تباينات (Discrepancies). فلا تدع ذلك يُضلِلْك.

يُلخِّص هذا الجدول بشكل أساسي الأشياء الأكثر أهمية لأن نعرفها. وإذا وجدت معلومات هنا أكثر مما يمكنك تستوعبها في المقام الأول، فابدأ بتعلُّم الراتينات الرابطة ـ للصفراء (Bile-binding resins).

والأدوية التي تثبط مُختزلة تميم الإنزيم هيروكسي ميثيل الجلوتاريل (HMG-CoA reductase) [3-hydroxy-3-methlglutaryl coenzyme A reductase]. مُستعرَفة بنهايتها الشائعة «ستاتين» (-statin). أما بقية الأدوية فتُبَدِّل استقلاب البروتينات الشحمية (Lipoproteins). وإذا كان لديك مسبقاً استيعاب جيد لهذا المحتوى، فيمكنك تخطِّي بقية التفاصيل.

شرح إضافي للآليات (Additional explanation of mechanisms)

إن مثبطات الإنزيم مختزلة (HMG-CoA) هي أدوية الاختيار الأول لمعالجة معظم مرضى فرط كوليستيرول الدم (Hypercholesterolemia). ويشار لهذه الأدوية عادة بالستاتينات (-Statins)، وتحوي مُضَاهِئات بنيوية (Structural analogues) للـ 3- هيدروكسي -3- ميثيل جلوتارات (HMG) (3-hydroxy-3-methylglutarate)، وهو طليعة الكوليستيرول. إنها تثبط إنزيم مختزلة HMG-CoA، وهو الإنزيم الذي يُضبِّط الخطوة المحددة للمعدل (السرعة) في تخليق الكوليستيرول. وهذا يستنفد (Depletes) الكوليستيرول داخل الخلايا. بعد ذلك تنظر الخلية إلى الحيز خارج الخلايا (Extracellular space) لنيل حاجتها من الكوليستيرول. وتكون النتيجة خفض مستويات البلازما من الكوليستيرول والبروتينات الشحمية الخفيضة الكثافة (LDL).

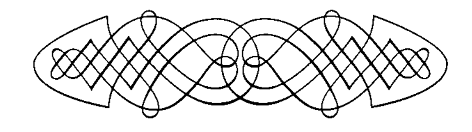


(الشكل 16-1): في الحالة الطبيعية، تُفرَز الأحماض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة (Small intestine) ومن ثم يُعاد امتصاصها بشكل كامل تقريباً. يربط الكوليستيرامين (Cholestyramine) والكوليستيبول (Colestipol) الأحماض الصفراوية في الأمعاء الدقيقة ويمنع إعادة امتصاصها. وهذا يُؤدي لأن يستعمل الكبد (Liver) الكوليستيرول في تخليق الأحماض الصفراوية.

إن الراتينات الرابطة للصفراء (كوليستيرامين وكوليستيبول) هي راتينات تبادل الأنيونات (Anion exchange resins) تربط الأحماض الصفراوية المشحونة سلبيا (Negatively charged bile acids) في الأمعاء الدقيقة. والراتينات لا تُمتص ولا تُستقلب. يُفرغ مركب الحمض الصفراوي ـ الراتين في البراز (الشكل 16-1). وبسبب النقص في الأحماض الصفراوية يُعاوِض (Compensates) الجسم بتحويل الكوليستيرول إلى أحماض صفراوية، وهكذا تُخفِّض مستويات الكوليستيرول بشكل فعال. وبسبب آلية الفعل، فيجب ان يبدو من المعقول لديك بأن الراتينات قد تؤثر أيضاً على امتصاص الأدوية الأخرى والفيتامينات الذوابة بالدهن(Fat-soluble vitamins).

يُخفِض النياسين (Niacin) كلا مستويات الكوليستيرول والجليسيريدات الثلاثية. إن التأثيرات الخافضة للشحم هي نتيجة لنقصان الإفراز الكبدي للبروتينات الشحمية الوضيعة الكثافة (Very-low-density lipoproteins;VLDL). ويظهر أن ذلك بسبب نقصان تخليق الجليسريدات الثلاثية (Triglycerides).

يُستعمل الجيمفيبروزيل (Gemfibrozil)، والفينوفيبرات (Fenofibrate)، و«الكلوفيبرات» (Clofibrate) الـ «فيبرات» (Fibrates) بشكل رئيسي لخفض الجليسيريدات الثلاثية وزيادة البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (High-density lipoproteins;HDL).



القسم الرابع

الأدوية الفاعلة في الجهاز العصبي المركزي

(Drugs that act on the central nervous system)



الفصل السابع عشر

الأدوية المُزيلة للقلق والمنومة

(Anxiolytic and hypnotic drugs)

التحمُّل والاعتماد

تنظيم الصنف

البنزوديازيبينات

بوسبيرون

التحمُّل والاعتماد (Tolerance and dependence)

قبل أن ننتقل إلى مهدئات (Sedatives) ومخدرات (Narcotics) الجهاز العصبي المركزي (CNS)، نحتاج لتوضيح بضع مصطلحات وتعاريف.

التحمُّل هو حالة فيزيولوجية تتميز بنقص تأثير الدواء عند تكرار استعمال الدواء. ويُحتاج إلى جرعات أعلى لإحداث نفس التأثير.

مبدئياً، التحمُّل هو حالة من نقصان الفعالية. ولا يعطي هذا المصطلح أية إشارة عن الآلية المُكْتَنَفَة. فقد يكون التحمُّل نتيجة زيادة إطراح الدواء أو نقصان فعالية التآثر (Interaction) بين الدواء والمُستَقْبِلَة. وبالنسبة لبعض الأدوية، فقد يتطور التحمُّل لأحد تأثيرات الدواء وليس لباقي التأثيرات. على سبيل المثال، بالنسبة للمخدرات، يُشاهد التحمُّل في التأثير المُسكِّن (Analgesic)، ولكنه يتطور تحمُّل أقل فيما يتعلق بالخمود التنفسي (Respiratory depression)

يعني التحمُّل المتصالب (Cross-tolerance) أن الأفراد المتحملين لدواء واحد سوف يكونون متحملين لأدوية أخرى من نفس الصنف، ولكن ليس لأدوية من أصناف أخرى.

إن الشخص المُتحمّل للتأثيرات المهدئة لأحد الباربيتورات سوف يكون مُتحمّلاً لتأثير جميع الباربيتورات (يُصطلح على هذا الوضع بالتحمُّل المتصالب). ومع ذلك، فهذا الشخص لن يكون متحمّلاً للتأثيرات المهدئة للأفيونيات.

يتميز الاعتماد (Dependence) بعلامات (Signs) وأعراض الانسحاب (الامتناع) (Withdrawal) عندما تهبط مستويات الدواء.

قد يكون الاعتماد فيزيائياً، وبهذه الحالة يكون لدى الشخص علامات انسحاب فيزيائية، أو قد يكون سيكولوجياً (نفسياً)، وبهذه الحالة يكون لدى الشخص علامات انسحاب سيكولوجية. وهناك شيء يدعى الاعتماد المتصالب (Cross-dependence)، وهو مشابه للتحمُّل المتصالب.

تنظيم الصنف (Organization of class)

تستعمل الأدوية المصنفة كمزيلة للقلق والمنومة لغايات متنوعة، تتضمن معالجة القلق (Anxiety) والصرع (Epilepsy)، والتحريض على النوم، والتبنيج (Anesthesia). وكثيراً ما تدعى مهدئات ـ منومات أو ببساطة مزيلات القلق (Anxiolytics).

يحدث التحمُّل المتصالب والاعتماد المتصالب بين جميع مهدئات الجهاز العصبي المركزي (CNS sedatives)، وتتضمن الباربيتورات، والبنزوديازيبينات، والإيثانول.

وهذا مَلْمَح هام لجميع أدوية هذا الصنف.

تُصنف هذه الأدوية عموماً حسب البنية الكيميائية. وأكبر مجموعتين من الأدوية هي الباربيتورات والبنزوديازيبينات. وهناك عدد كبير نسبياً من الأدوية في كلٍ من هاتين المجموعتين، ولكن (لحسن الحظ) أسماؤها قابلة للتمييز بشكل عام. والباربيتورات لم تعد تستعمل لمعالجة القلق، ولكن من الأسهل تعلمها في هذا السياق.

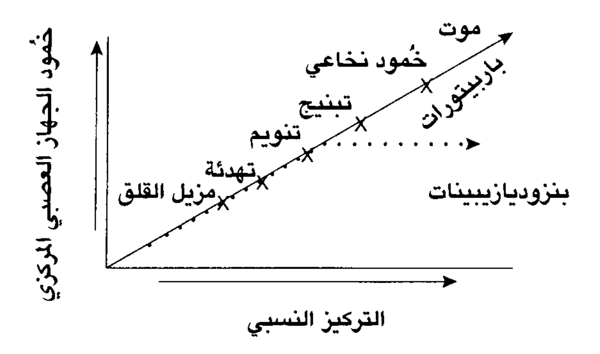
الباربيتورات (Barbitorates)	البنزوديازيبينات (Enzodiazepines)	غيرها (Others)
الفينوباربيتال (Phenobarbital)	**البرازولام (Alprazolam)**	**بوسبيرون (Buspirone)**
الثيوبنتال (Thiopental)	**كلورديازيبوكسيد Chlordiazepoxide)**	كلورال هيدرات (Chloral hydrate)
أموباربيتال (Amobarbital)	**ديازيبام (Diazepam)**	زاليبلون (Zaleplon)
ميثوهكسيتال (Methohexital)	**لورازيبام (Lorazepam)**	زولبيديم (Zolpidem)
بنتوباربيتال (Pentobarbital)	كلونازيبام (Clonazepam)	
سيكوباربيتال (Secobarbital)	كلورازيبات (Clorazepate)	
	فلورازيبام (Flurazepam)	
	أوكسازيبام (Oxazepam)	
	كوازيبام (Quazepam)	
	تيمازيبام (Temazepam)	
	تريازولام (Triazolam)	

لاحظ أن جميع الباربيتورات تنتهي بـ «تال» (-tal) وجميعها باستثناء الثيوبنتال والميثوهكسيتال تنتهي بـ «باربيتال» (-barbital) ومعظم البنزوديازيبينات، تنتهي بـ «بام» (-pam) أو «لام» (-lam). والاستثناء الملحوظ هو الكلورديازيبوكسيد. إن هذه التسمية تجعل من السهل النجاح في إدراك الإسم.

تُنقِص جميع هذه الأدوية القلق (Anxiety) بالجرعات المنخفضة وتسبب تهدئة (Sedation) بالجرعات الأعلى قليلاً (الشكل 17-1). ومعظمها يحدث النوم [تنويم (Hypnosis)]؛ ولهذا، جاء الاسم مهدئات-منومات. وتسبب الباربيتورات بجرعات أعلى بعض درجات التبنيج (Anesthesia)، وحتى أنها بالجرعات الأعلى، تسبب الخمود النُخاعي (Medullary depression) والموت.

الباربيتورات (Barbiturates)

تُعزز الباربيتورات وظيفة حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) (γ-aminobutyric acid) في الجهاز العصبي المركزي (CNS).



(الشكل 17-1): يرسم هذا الشكل تأثيرات البنزوديازيبينات (BZDs) والباربيتورات. لاحظ أن تأثيرات الباربيتورات تستمر مع خط الجهاز العصبي المركزي (CNS)حتى الموت، بينما البنزوديازيبينات تغير اتجاهها بعد التنويم (Hypnosis).

تُعزز الباربيتورات استجابات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) وتحاكي فعل حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) بفتح قناة الكلوريد في غياب حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA). والمحصلة الناتجة لكلا الفعلين هي زيادة تثبيط الجهاز العصبي المركزي (CNS).

الباربيتورات سوف:

1- تسبب تهدئة (Sedation)، وتنويم (Hypnosis)، وسُبات (Coma)، وموت.

2- تخمد التنفس (يمكن أن تؤدي الجرعة المفرطة للموت).

3- تحرض جُملة (P-450) في الكبد.

جميع الباربيتورات تُخمِّد التنفس بتثبيط استجابة نقص التأكسج واستجابة

ثاني أكسيد الكربون (CO_2) في المُستقبلات الكيميائية (Chemoreceptors). ويعني هذا أن الزيادة الطفيفة في مُحتوى ثاني أُكسيد الكربون (CO_2) في الدم لا تُسبب زيادة في التنفس عندما يكون المريض قد تناول الباربيتورات.

سوف يتبدّل أي دواء آخر يُستقلب بواسطة جملة (P-450) بوجود الباربيتورات.

جميع الباربيتورات تُستَقْلَب بواسطة الكبد **وجميعها** تُحرِّض إنزيمات السيتوكروم (P-450) الصُغْرورية (Cytochrome P-450 microsomal enzymes). وبالتالي، هناك قائمة طويلة من التآثرات الدوائية للباربيتورات.

يعتمد انتقاء أي عامل باربيتوري خاص على مدة فعل العامل، والتي بدورها تعتمد على ذوبانه في الشحم.

تصنف الباربيتورات حسب مدة فعلها. فالثيوبنتال (Thiopental) عامل قصير المفعول جداً (دقائق)؛ البنتوباربيتال (Pentobarbital)، والسيكوباربيتال (Secobarbital)، والأموباربيتال عوامل قصيرة المفعول (أيام). إن الثيوبنتال (قصير المفعول جداً) (Ultra-short acting) ذواب بالشحم. فبعد إعطائه، يدخل بسرعة إلى الدماغ ثم يُعاد توزُّعه (Redistributed) في باقي أنسجة الجسم وأخيراً في الدهن. وعندما يُعاد توزُّعه يهبط التركيز في الدماغ تحت المستويات الفعالة. ولذلك، فإن مدة فعل الثيوبنتال قصيرة جداً.

لاتحاول حفظ مدة فعل الباربيتورات. تعلَّم القليل المفيد إكلينيكياً اليوم. إن الثيوبنتال والميثوهكسيتال (Methohexital)، الباربتوران الإثنان قصيرا المفعول جداً، يُستعملان في التبنيج (Anesthesia) (أنظر الفصل 23). ويستعمل الفينوباربيتال طويل المدة لمعالجة الصرع (Epilepsy) (أنظر الفصل 21).

تتضمن أعراض الانسحاب (الامتناع) عند شخص معتمد على الباربيتورات القلق، والغثيان (Nausea) والقُياء (Vomiting)، ونقص الضغط (Hypotension)، ونوبات (Seizures)، وذُهان (Psychosis). وقد يحدث وَهَط قلبي وعائي(Cardiovascular collapse)، مؤدياً إلى الموت (Death).

يتطور الاعتماد الفيزيائي على الباربيتورات بالاستعمال المزمن. وإن أعراض الانسحاب من الباربيتورات يمكن أن تكون خطيرة فعلاً وحتى مميتة (Fatal).

البنزوديازيبينات (Benzodiasepens)

إن البنزوديازيبينات هي الأدوية المزيلة للقلق الأكثر استعمالاً لأنها مأمونة وفعّالة نسبياً.

ترتبط البنزوديازيبينات بمقر نوعي مشترك مع مُستقبلِة حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA)، مما يُسبب زيادة التثبيط.

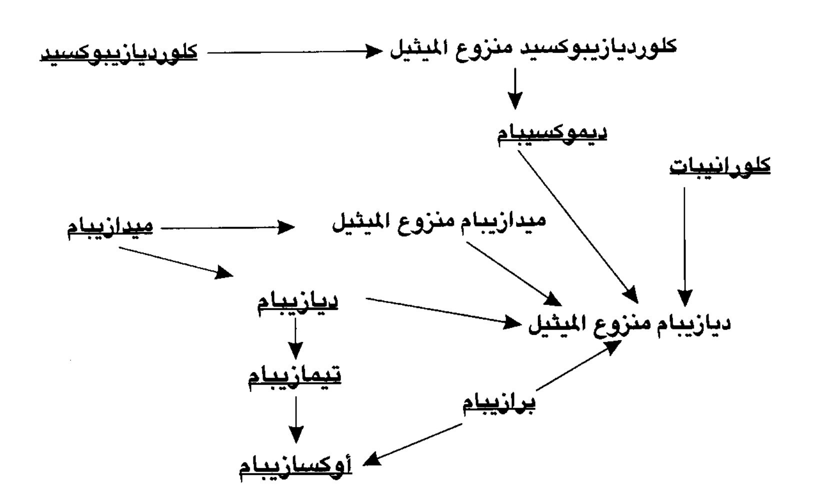
يُعزز ارتباط البنزوديازيبينات بهذا المقر النوعي أُلفة مُستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) لحمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA)، مما يؤدي إلى فتح أكثر تواتراً لقنوات الكلوريد (Chloride channels). ويسبب اندفاق (Influx) الكلوريد فرط استقطاب (Hyperpolorization) وزيادة التثبيط.

جميع البنزوديازيبينات تقلّل الشعور بالقلق وتسبب تهدئة. وبشكل مغاير للباربيتورات، فإن البنزوديازيبينات تخفّف الشعور بالقلق بالجرعات التي لاتسبب التهدئة. وتستعمل بعض العوامل كعوامل مضادة للصرع وبعضها يستعمل في تحريض التبنيج (التخدير). تُعد مدة الفعل وخواص الحركية الدوائية اعتبارات هامة في انتقاء الدواء الواجب استعماله.

تُستقلب معظم البنزوديازيبينات في الكبد إلى مُستَقْلَبَات فعالة. وللمستقلبات بشكل عام معدلات إطراح أبطأ من المركب الأم (الأصلي).

ليس ضرورياً حفظ مخطط استقلاب البنزوديازيبينات. ومع ذلك، وبنظرة خاطفة على (الشكل 17-2) سوف يظهر أن الكثير من العوامل في هذا الصنف تبدو على علاقة متبادلة.

بعض البنزوديازيبينات **لا تُستقلب** بشكل شامل. وتميل لأن يكون لها أعمار نصفية أقصر.



(الشكل 17-2): يظهر في هذا الشكل الاستقلاب والعلاقة المتبادلة للكثير من البنزوديازيبينات. وقد وضع خط تحت المركبات المتوافرة كمستحضرات دوائية.

إن هذه المسألة من عمر النصف للإطراح للبنزوديازيبينات قد تكون مشوشة. وقد لا تكون واضحة دائماً سواء أشار الكتاب المدرسي لعمر النصف للمركب الأم فقط أو لعمر النصف الإجمالي للمركب والمستقبلات الفعالة.

إن عمر النِّصف للإطراح ليس نفسه مدة الفعل بالنسبة للبنزوديازيبينات.

يتعين عمر النصف للاطراح بمعدل الاستقلاب في الكبد أو الإفراغ الكلوي، أو كلاهما. وبعبارة أخرى، يقيس عمر النصف زمن وجود الدواء في الجسم. ولا يعطي دلالة حول الزمن الذي يوجد فيه الدواء على مستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) في الدماغ، والذي يمثل مدة الفعل. وقد لايُستقلب الدواء المختفي في وسادة الدهن بواسطة الإنزيمات الصُغرورية بعدة أيام. ولهذا الدواء عمر النصف للإطراح طويل جداً ومدة الفعل قصيرة، لأن ليس له فعل على الدماغ عندما يختفي في الشحم (الشكل 17-3).

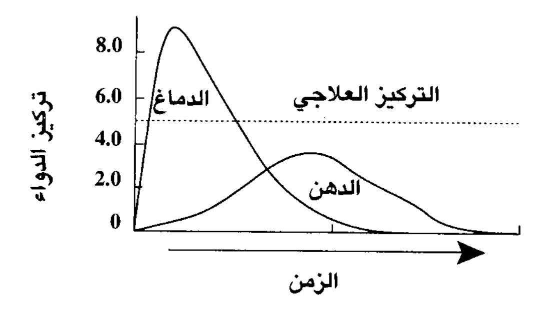
يمكن أن يحدث الاعتماد الفيزيائي والسَيكولوجي على البنزوديازيبينات.

يمكن أن يبدو الانسحاب من البنزوديازيبينات في صورة تخليط (Confusion)، وقلق، وهُياج (Agitation)، وتململ (Restlessness). تُحدث البنزوديازيبينات ذات أعمار النصف القصيرة تفاعلات انسحابية أكثر حدّة ووخامة من تلك ذات أعمار النصف الأطول.

يُعدّ الفلومازينيل (Flumazenil) مناهضاً للبنزوديازيبينات.

يمكن استعمال الفلومازينيل لِعَكْس التأثيرات المهدئة للبنزوديازيبينات بعد التبنيج (التخدير) أو بعد تناول جرعة مفرطة من البنزوديازيبينات.

قد يكون مفيداً إضافة بعض الحقائق النوعية حول استعمال العوامل الإفرادية للمعرفة العامة التي راجعناها حتى الآن.



(الشكل 3-17): يظهر في الشكل تبدّل مستويات البنزوديازيبينات في الدماغ وفي الدهن بعد إعطاء مُفرد. ترتفع مستويات الدماغ سريعاً بسبب ذوبانية الدواء المرتفعة في الشحوم ومعدل الإرواء العالي للدماغ. ويرتفع المستوى في الدهن ببطء شديد بسبب معدل الإرواء الأخفض كثيراً في الدهن. ولا يخضع أي من الدواء في هذا المخطط للاستقلاب بالكبد أو الإفراغ الكلوي. لذلك، فإن مدة الفعل أقصر كثيراً من العمر النصفي للإطراح.

لبعض البنزوديازيبينات النوعية استعمالات خاصة. فيستعمل **الديازيبام (Diazepam)** واللورازيبام (Lorazepam) في معالجة الحالة الصرعية (Status Epilepticus). ويستعمل **الكلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide)** في حالات الانسحاب من الكحول.

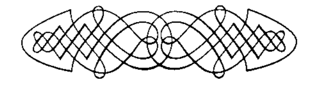
تم تفضيل البنزوديازيبينات المختلفة على مر السنين لمعالجة القلق. وإن الألبرازولام (Alprazolam) هو المُفضّل حديثاً. يمكنك استعمال الحرف "a" في بداية اسمه ليساعدك في تذكر استعماله في القلق (Anxiety). إن الزولبيديم (Zolpidem) والزاليبلون (Zaleplon) دواءان يعملان على مركب حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) ولكنهما بنيوياً ليسا من البنزوديازيبينات. يمكن منع تأثيرات الزولبيديم (وربما الزاليبلون) أو عكسها بواسطة الفلومازينيل (Flumazenil). تُستعمل هذه الأدوية للمعالجة قصيرة الأمد للأرق (Insomnia).

بوسبيرون (Buspirone)

لا يُعد البوسبيرون (Buspirone) بنزوديازيبيناً ويستعمل كمزيل للقلق (Anxiolytic).

لا يُعدّ البوسبيرون نسبياً مهدئاً وله تأثيرات جانبية قليلة على الجهاز العصبي المركزي (CNS). وهو ناهِض على مستقبلات السيروتونين ($5\text{-}HT_{1A}$) (5-hydroxy triptamine) كما له فعالية على مستقبلات ($5\text{-}HT_{2A}$) والدوبامين (D_2) ولا يحدِث البوسبيرون اعتماداً. ولا يُوصى بالبوسبيرون لمعالجة الانسحاب من الديازيبينات، لأنه لايعمل على مستقبلة حمض الجاما أمينو بيوتيريك (GABA) - قناة الكلوريد.

من المهم مقارنة البنزوديازيبينات مع البوسبيرون. فالبنزوديازيبينات لها تأثير بعد جرعة مفردة وتحتاج إلى عدة أيام لتحقيق التأثير العلاجي الكامل، بينما البوسبيرون ليس له تأثير بالجرعة المفردة ويحتاج إلى عدة أسابيع لتحقيق التأثير العلاجي الكامل.





الفصل الثامن عشر

مضادات الاكتئاب والليثيوم

(Antidepressants and lithium)

تنظيم الصنف

مُثبطات استرداد السيروتونين النوعية

مُتغايرات الحلقات

مُثبطات الأُكسيداز أُحادي الأمين

مُضادات الاكتئاب الأخرى

الأدوية المستعملة في الاضطراب ثنائي القُطب

تنظيم الصنف (Organization of class)

تزيد جميع الأدوية في هذه المجموعة تركيز النورإبينفرين أو السيروتونين في الفَلْح المَشبكي (Synaptic cleft). وتعمل ذلك في معظم الحالات بتثبيط استرداد النواقل العصبية (Neurotransmitters). تذكَّر أن الاسترداد (Reuptake) هو الطريق الرئيسي لإنهاء فعل هذه النواقل العصبية. أما الأدوية الأخرى فتُحصِر تَدَرُّكها الاستقلابي أو تُزيد إطلاقها (تحررها).

من الأكثر منطقية أن نُقسِّم مضادات الاكتئاب (Antidepressants) إلى أربع مجموعات.تسمى مجموعتان منها حسب آليات فعلها. ولذلك، فإذا استطعت تذكّر اسم المجموعة، فتكون قد تعلمت مسبقاً حقيقة هامة حول كل دواء في المجموعة. وإحدى المجموعات، مُتغايرة الحلقات (Heterocyclics)، تتكون غالباً من مركبات ثلاثية الحلقات. وتُجمع مع بعضها على أساس البنية بشكل رئيسي، ولكن لها أيضاً أفعال وتأثيرات جانبية متشابهة.

إن ما يزعج معظم الطلاب في هذه الأدوية هو ماذا يفعلون تجاه أسمائها. فكما ترى من الجدول التالي، فإن أسماء هذه الأدوية لاتعطي مفاتيح عن أصنافها. وهذه إحدى الحالات التي يصبح إدراك الاسم فيها هاماً جداً للتحضير للفحص. قد تعرف كل شيء حول مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين (MAO inhibitors)، ولكن إذا لم تدرك أن الترانيل سيبرومين (Tranylcypromine) ينتمي لهذه المجموعة فقد لاتستطيع إجابة السؤال حول هذا الدواء.

مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs)	متغايرات الحلقات (Heterocyclics)	مثبطات الأكسيداز أحادي الأمين (MAO inhibitors)	غيرها (Others)
فلوكسيتين (Fluxetine)	**ديسيبرامين (Desipramine)**	إيزوكاربوكسازيد (Isocarboxazid)	بوبروبيون (Bupropion)
سيتالوبرام (Citalopram)	**إيميبرامين (Imipramine)**	فينلزين (Phenelzine)	ميرتازبين (Mirtazapine)
فلوفوكسامين (Fluvoxamine)	أميتريبتيلين (Amitriptyline)	ترانيل سيبرومين (Tranylcypromine)	نيفازودون (Nefazodone)
باروكسيتين (Paroxetine)	دوكسيبين (Doxepin)		ترازودون (Trazodone)
سيرترالين (Sertraline)	مابروتيلين (Maprotiline)		ڤينلافاكسين (Venlafaxine)
	نور تربتيلين (Nortriptyline)		

تعلّم ما تستطيع حول كل صنف مضاد للاكتئاب ثم تأكد أنك تعرف أسماء الأدوية في كل صنف.

مثبطات استرداد السيروتونين النوعية
[Serotonin-specific reuptake inhibitirs (SSRIS)]

> إن مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) هي مضادات اكتئاب وتحُصِر استرداد السيروتونين.

تحصر هذه الأدوية استرداد السيروتونين، دون التأثير على استرداد النورإبينفرين أو الدوبامين. ولذلك، يشار إليها بمثبطات استرداد السيروتونين النوعية أو مثبطات استرداد السيروتونين الانتقائية. وكلا الاسمين يعطيك الاختصار (SSRI) لهذه الأدوية انتقائية عالية للسيروتونين. ولذلك، يعتقد أن الآلية التي تخفف بها هذه الأدوية الاكتئاب هي حصر استرداد السيروتونين. ويبدو ذلك على أنه دليل ذاتي. وإذا كان كذلك، فيجب أن يكون سهلاً عليك التذكّر. وتأخذ المعالجة بمثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) عدة أسابيع لتحقيق تأثير علاجي كامل.

إن أدوية هذا الصنف فعالة في مجال واسع من الاضطربات (Disorders) إضافة للاكتئاب. ولمثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) نجاعة في اضطرابات الطعام، واضطراب الهلع (Panic)، واضطراب الوسواس القهري (Obsessive compulsive)، واضطراب حدود الشخصية (Broderline personality). وكصنف، فهذه الأدوية هي الأكثر وصفاً للاكتئاب.

ليست مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) مُناهِضَات كولينية الفعل أو مُحصرات المستقبلات الألفا(α).

إن مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) مجردة بشكل أساسي من الفاعلية الناهِضَة أو المُناهِضَة لأي مُستقبلِة ناقل عصبي. وتتباين التأثيرات الجانبية للأدوية في هذا الصنف.

مُتغايرات الحلقات (Heterocyclic)

كانت هذه الأدوية عماد معالجة الاكتئاب حتى أصبحت مثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs) متوافرة. ومعظم أدوية هذا الصنف هي في الحقيقة ثلاثية الحلقات، تعتمد في بنيتها الكيميائية على بنية ثلاثية الحلقات (الشكل 18-1). وهناك زوج من مضادات اكتئاب مفيدة أخرى لا تملك البنية المركزية ثلاثية الحلقات ولكن فيما عدا ذلك فهي متشابهة في الفعل والتأثيرات الجانبية للمركبات ثلاثية الحلقات. ولذلك، فيجب تعلّمها جميعاً مع بعضها. فهذه الأدوية متعادلة من حيث

النجاعة (Efficacious) ولكنها متباينة في الفاعلية (Potency). إضافة لذلك أن بعض المرضى يستجيبون لدواء ما في هذا الصنف وليس لآخر.

لثلاثيات الحلقات تأثير ضئيل في الأشخاص الطبيعيين (غير المكتئبين). وكما هو الحال مع معظم مضادات الاكتئاب، يتطلب الأمر 3-2 أسابيع من التجريع (Dosing) بثلاثيات الحلقات قبل أن يصبح التأثير على الاكتئاب ظاهراً.

إن الآلية الدقيقة لفعل الأدوية ثلاثية الحلقات غير معروفة. فهذه الأدوية تُحصِر استرداد الأمينات بيولوجية المنشأ (Biogenic amines)، متضمنة النورإبينفرين والسيروتونين.

N
R
النواة (اللب) ثلاثية الحلقات

N
$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$
ايميبرامين

N
$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$
ديسيبرامين

(الشكل 18-1): يُظهر هذا الشكل البنية الرئيسية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات ومثالين عن الأدوية من هذا الصنف. والحلقات الثلاث واضحة.

مضادات الاكتئاب متغايرة الحلقات هي: 1- مُناهِضَات كولينية موسكارينية فَعولة (قوية). 2- مُناهِضَات (α_1) ضعيفة. 3- مُناهِضَات هيستامينية (H_1) ضعيفة. وتُعزى لهذه الأفعال التأثيرات الجانبية الرئيسية لهذه الأدوية.

وإذا استطعت تذكّر هذه الأفعال الثلاثة لمضادات الاكتئاب متغايرة الحلقات، فيمكنك أيضاً أن تضع قائمة بمعظم التأثيرات الجانبية الهامة اعتماداً على معرفتك بفارماكولوجية الجهاز العصبي المُستقل (أنظر الفصل 8). يُسبب تأثير حصر الفعل الكوليني جفاف الفم، والإمساك، واحتباس بولي، وضبابية الإبصار (Blurred vision)، وهكذا. ويُسب تأثير حصر المستقبلات الألفا (α) نقص ضغط الدم الانتصابي (Orthostatic hypotension)، كما تُسبب مُنَاهَضَة المستقبلات الهيستامينية (H_1) التهدئة. ويحدث تحمُّل للتأثيرات المضادة للفعل الكوليني.

تسبب هذه الأدوية، بالجرعة المفرطة، اضطراب نَظْم قلبي خطير ومهدد للحياة، وهذيان (Delirium) وذُهان (Psychosis).

مثبطات الأُكسيداز أُحادي الأمين
[Monoamine oxidase (MAO) inhibitors]

تُزيد مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) مستويات النورإبينفرين، والسيروتونين، والدوبامين من خلال تثبيط تَدَرُّكها(Degradation).

رغم أنه من النادر استعمالها بعد الآن، فإن مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) هي مضادات اكتئاب. وبسبب كثرة ما يُعرف حول هذه الأدوية، فلا تزال تظهر في الامتحانات (Exams).

إن الأُكسيداز أحادي الأمين هو إنزيم متقدري (Mitochondrial) يوجد بشكلين رئيسيين: A و B. ودوره الرئيسي أكسدة أحاديات الأمين، متضمنة النورإبينفرين، والسيروتونين، والدوبامين. إن حصر هذا الإنزيم يبطئ نزع هذه النواقل.

إن الإيزوكاربوكسازيد (Isocarboxazid)، والفينلزين (Phenelzine)، والترانيل سيبرومين (Trranylcypromine) هي مثبطات غير انتقائية، ومتعذرة العكس للأُكسيداز أحادي الأمين -A (MAO-A) و للأُكسيداز أحادي الأمين -B (MAO-B). ومع ذلك، تقترح البحوث أن التأثير المضاد للاكتئاب لهذه الأدوية هو بسبب تثبيط الأُكسيداز أحادي الأمين -A (MAO-A).

إن السُميّات الكامِنَة لمثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) تُقيِّد استعمالها.

يمكن أن تسبب مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) نوبات ضغط **مميتة (Fatal)**.

إن المرضى الذين يأخذون مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) يجب أن لايأكلوا أغذية غنية بالتيرامين (Tyramine) أو أمينات فاعلة بيولوجياً أخرى. وتتضمن هذه الأغذية الجبن (Cheese)، والبيرة، والنبيذ الأحمر. يتعطَّل التيرامين وباقي الأمينات بشكل طبيعي وبسرعة بالأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) في المعي (Gut). فالأفراد الذين يأخذون مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO) غير قابلين لتعطيل التيرامين. ويُسبب التيرامين إطلاق (تحرر) النورإبينفرين، والذي يمكن أن يؤدي لزيادة في ضغط الدم واضطراب نَظْم قلبي.

مضادات الاكتئاب الأخرى (Other antidepressants)

يتوافر الآن عدد من العوامل، كل منها صِنْف فريد بذاته. نجملها هنا مع بعضها كمضادات اكتئاب أخرى.

الڤينلافاكسين (Venlafaxine) هو مضاد اكتئاب فعال يحصر استرداد كلا السيروتونين والنورإبينفرين.

في الواقع، الڤينلافاكسين هو مثبط غير انتقائي لاسترداد ثلاثة أمينات بيولوجية المنشأ ـ السيروتونين، والنورإبينفرين، والدوبامين. إنه لايتآثر (مثل الناهِض أو المُناهِضَة) مع أي مُستقبلات النواقل العصبية. وعند بعض المرضى، يستطيع الڤينلافاكسين زيادة ضغط الدم. وهذا سهل للتذكر، لأنك تعرف أن ضغط الدم يتأثر بالنورإبينفرين والدوبامين.

إن النفازودون (Nafazodone) والترازودون (Trazodone) لايتعلقان بنيوياً مع مُثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs)، أو متغايرات الحلقات، أو مثبطات الأُكسيداز أحادي الأمين (MAO). والترازودون هو مهدئ، ولكن تأثير النفازودون أقل منه. يثبط النفازودون استرداد السيروتونين والنورإبينفرين، وهو

مُناهِض لمستقبلات السيروتونين ($5-HT_2$ و α_1) إن مُنَاهَضَةَ (α_1) يجب أن تخبرك بأن هذا الدواء قد يسبب نقص ضغط انتصابي. وكما هو الحال مع مضادات الاكتئاب الأخرى، يستغرق التأثير العلاجي عدة أسابيع.

إن البوبروبيون (Bupropion) هو مضاد اكتئاب فعّال مُوافق عليه أيضاً للاستعمال [بالتوليف مع أدوية التعديل السلوكي (Behavioral modification)] في برامج إيقاف التدخين.

لايتعلق البوبروبيون (Bupropion) بنيوياً بمضادات الاكتئاب الأخرى المتوافرة في الولايات المتحدة. و آلية فعله غير معروفة. وللبوبروبيون بضع تأثيرات جانبية؛ وبالأخص، أنه يسبب خللاً في الأداء الجنسي (Sexual dysfunction) أقلّ من مُثبطات استرداد السيروتونين النوعية (SSRIs). وهناك اختطار متزايد للنوبات (Seizures) بالجرعات الأعلى من الموصى بها. وكما هو الحال مع مضادات الاكتئاب، يستغرق التأثير العلاجي عدة أسابيع.

الميرتازابين (Mirtazapine) مضاد اكتئاب فعال مُناهض للمستقبلات المركزية قبل المشبك.

تُنظِّم المستقبلات (α_2) قبل المشبك إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين. فتفعيل المُستقبلِة ينقص إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين، بينما حصر المُستقبلِة يزيد إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين. وهكذا، فالميرتازابين (Mertazapine)، الذي يُحصر المستقبلات (α_2) المركزية قبل المشبك، يزيد إطلاق (تحرر) النورإبينفرين والسيروتونين، منتجاً زيادة في مستويات كلا الناقلين العصبيين في الفَلْح المشبكي (Synaptic cleft). ويحاكي ذلك تأثيرات مثبطات الاسترداد.

ويتأثر الميرتازابين أيضاً مع مستقبلات السيروتونين (5-HT). والمحصلة الناتجة عن هذه التأثرات هي تفعيل مُستقبلة السيروتونين $_{1A}$ ($5-HT_{1A}$) ولذلك، فقد صنّف كمضاد اكتئاب سيروتونيني الفعل نوعي لا أدريني الفعل.

الأدوية المستعملة في الاضطراب ثنائي القُطب
(Drugs used in bipolar disorder)

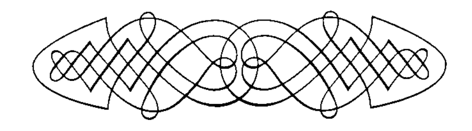
إن الهدف الرئيسي للمعالجة الدوائية للاضطراب ثنائي القطب هو إنقاص تواتر ووخامة التموجات (Fluctuations) في المزاج (Mood).

إن **الليثيوم (Lithium)**، والكاربامازيبين (Carbamazepine)، والفالبروات (Valproate) هي أدوية تُستعمل لمعالجة الاضطراب ثنائي القطب.

لايزال الليثيوم معتبراً على أنه المعالجة المعيارية للاضطراب ثنائي القطب. ومع ذلك، فقد برهنت الدراسات نجاعة مضادات الاختلاج (Anticonvulsants)، الكاربامازيبين والفالبروات (أنظر الفصل الحادي والعشرين). ولا يُعرف كيف يعمل أي من هذين الدوائين لإنقاص تبدلات المزاج.

لليثيوم (Lithium) مَنْسَب علاجي منخفض ويتعلق تكرار ووخامة التفاعلات الضائرة (Adverse reactions) مباشرة بمستويات المصل.

وتتم روتينياً قياسات متكررة لمستوى المصل خلال المعالجة المزمنة. ويقترن استعمال الليثيوم أحياناً مع قصور الدرقية (Hypothyroidism) أو البوالة التفهة كلوية المنشأ (Nephrogenic diabetes insipidus)، وكلا الحالتين قابلة للعكس بإيقاف الليثيوم.



الفصل التاسع عشر
مضادات الذُهان

(Antipsychotics or neuroleptics)

تنظيم الصنف

مضادات الذُهان النموذجية

مُناهِضات السيروتونين ـ الدوبامين

مُتلازِمة الذُهان الخبيث

تنظيم الصنف (Organization of class)

سُمّيت هذه الأدوية مُضادات الذُهان (Neuroleptics)، والأدوية المُضادة للفُصَام(Antischizophrenic drugs)، والأدوية المُضادة للذُهان (Antipsychotics drugs)، والمهدئات الكبرى (Major tranquilizers) فجميع هذه المصطلحات هي مترادفات؛ والأكثر شيوعاً هي مضادات الذهان (Neuroleptic and antipsychotic) إن هذه الأدوية ليست شافية (Curative) (لأنها لا تُزيل اضطراب التفكير الأساسي)، ولكنها تسمح عادة للمريض أن يقوم بوظيفته بشكل أكثر طبيعية.

جميع مضادات الذهان هي:
1- مُحصِرات المستقبلات الألفا (α).
2- مُناهِضَات موسكارينية.
3- مُناهِضَات هيستامينية.
وتسبب هذه الأفعال التأثيرات الجانبية للأدوية.

إذا عرفت اي المستقبلات تُحصرها هذه الأدوية، فيمكنك التنبؤ بجميع الأفعال والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية. تسبب الأفعال المضادة للفعل الموسكاريني جفاف الفم، وإمساك، واحتباس بولي، وضبابية الإبصار، وهكذا. وتسبب مُنَاهَضَة المستقبلات الألفا (α) هبوط ضغط دم انتصابي، وتسبب مُنَاهَضَة مستقبلات الهستامين (H_1) التهدئة.

وتُنَظَّم هذه الأدوية عادة حسب بنيتها الكيميائية. ولا أوصي بهذه الطريقة مالم تُقرِّر حفظ جميع البنُى. أُوصي بتقسيم هذه المجموعة من الأدوية إلى مجموعتين اثنتين: الأقدم، وبذلك تدعى مضادات الذهان النموذجية والأحدث وهي الأدوية اللانموذجية (Atypical drugs) إن المجموعة الأولى أكبر بكثير من الثانية. إن تَعَرُّف الاسم هنا يعتبر أحياناً مشكلة بحد ذاته، ولكن لاحظ أن معظم مضادات الذُهان النموذجية تنتهي بـ «أزين» (Azine).

جميع مضادات الذُهان هي مُحصرات للدوبامين، ولكن الأدوية النموذجية واللانموذجية تُحصِر أيضاً مُستقبلات السيروتونين -2A ($5\text{-}HT_{2A}$) .

مضادات الذهان النموذجية (Typical neuroleptics)	اللانموذجية، مناهضات السيروتونين والدوبامين (Atypical, 5-HT-DA antagonists)
كلوربرومازين (Chlorpromazine)	**كلوزابين (Clozapine)**
هالوبيريدول (Haloperidol)	لوكسابين(Loxapine)
أسيتوفينازين (Acetophenazine)	أولانزابين (Olanzapine)
كلوربروثيكسين (Chlorprothixene)	كويتيابين (Quetiapine)
فلوفينازين (Fluphenazine)	ريزبيريدون (Risperdone)
ميزوريدازين (Mesoridazene)	سيرتيندول (Sertindole)
بيرفينازين (Perphenazine)	زيبرازيدون (Ziprasidone)
بروكلوربيرازين (Prochlorperazine)	
ثيوريدازين (Thioridazine)	
ثيوثيكسين (Thiothixene)	
تري فلوبيرازين (Trifluoperazine)	

إنك تعرف الآن معظم المعلومات الأساسية حول أدوية هذه المجموعة. وتحتاج فقط إضافة القليل جداً، اعتماداً على ما تريد معرفته من أمور غير هامة.

مضادات الذُهان النموذجية (Typical antipsychotics)

لجميع الأدوية في هذه المجموعة نجاعة متساوية؛ وتتباين فقط في الفاعلية (Potency) والتأثيرات الجانبية.

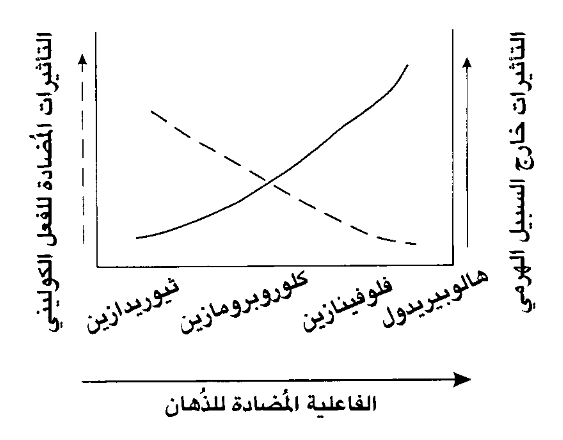
> **تذكرة:** تُحصِر مُضادات الذُهان النموذجية مستقبلات الدوبامين، وكولينيَّة الفعل الموسكارينية، وأدرينيَّة الفعل الألفا (α)، وهيستامينية الفعل (H_1).

يُعتقد أن مُنَاهَضَة الدوبامين تسبب تأثيراً مضاداً للذهان. كما تُسبب أيضاً بعض التأثيرات المتعلقة بالغُدد الصُّم (Endocrinological). تذكَّر أن الدوبامين يثبط إطلاق (تحرر) البرولاكتين. لذلك، فأية مُناهِضَة لُمستقبلِة الدوبامين تؤدي إلى زيادة إطلاق (تحرر) البرولاكتين. وهذا يُؤدي بدوره إلى دَرّ اللبن (Lactation) ولمعظم مضادات الذهان، **باستثناء** الثيوريدازين (Thioridazine)، تأثيرات مضادة للقيء (Antiemetic) مُتواسطة بحصر المستقبلات (D_2) في منطقة زناد المستقبلة الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في النخاع (Medulla).

> جميع هذه الأدوية تسبب تأثيرات خارج السبيل الهرمي (Extrapyramidal)، وتتضمن الباركنسونية (Parkinsonism)، وتعذر الجلوس (التململ: Akathisia) وخلل حركة متأخر (Tardive dyskinesia).

يُفترض أن التأثيرات خارج السبيل الهرمي لهذه الأدوية تحدث بحصر مستقبلات الدوبامين في الجسم المخطط (Striatum) العقدة القاعدية (Basal ganglia) وتتضمن التأثيرات خارج السبيل الهرمي لهذه الأدوية خلل توتر حادّ (Acute dystonia) (تشنج عضلات الوجه، واللسان، والرقبة، والظهر)، وتعذر الجلوس (Akathisia) تململ حركي (Motor restlessness)، وباركنسونية (Parkinsonism) [صَمَل (Rigidity)، ورعاش (Tremor)، ومِشية جر القدمين (Shuffling gait)]. إن خلل الحركة المتأخِّر (Tardive dyskineia) هو أحد التأثيرات خارج السبيل الهرمي الأكثر إقلاقاً بسبب أنه متعذر العكس

(Irreversible). وقد يبدو خلل الحركة المتأخر خلال أو بعد المعالجة المطوّلة بأي من هذه الأدوية. ويكتنف حـــركـــات مُنمَّطة لاإرادية (Stereotyped involuntary movements)، مثل تحريك الشفة الصوتي (Lip smacking)، وحركات الحنك (Jaw movements)، والتحريك السريع للسان. كما قد تحدث حركات سريعة للأطراف بدون غاية.



(الشكل 19-1): كلما زادت الفاعلية المضادة للذُهان، كلما كان هناك نزعة باتجاه نقصان التأثيرات الجانبية المضادة للفعل الكوليني (الخط المتقطع) وزيادة في وقوع التأثيرات الجانبية خارج السبيل الهرمي (الخط المستمر).

وكلما كان الدواء أقوى كلما سبب تأثيرات خارج هرمية أكثر. وبالعكس، فالأدوية ذات الفاعلية الأكثر كمضادة للفعل الكوليني لها تأثيرات خارج هرمية أقلّ (الشكل 19-1). قارن ذلك بما نعرف حول داء باركنسون. ففي داء باركنسون، يؤدي فَقْد دوبامين العَصبونات (Neurons) إلى اضطراب حركي يمكن أن يُعالج بمضادات الفعل الكوليني. وهنا، نستعمل أدوية لحصر مستقبلات الدوبامين، مما قد تُخمِّن أنه سيؤدي للباركنسونية (أعراض مشابهة لداء باركنسون، ولكن لم تحدث بفَقْد العَصبونات). إن الأدوية ذات الأفعال المضادة للفعل الكوليني تسبب تأثيرات خارج هرمية اقلّ لأن توازن الدوبامين-الأسيتيل كولين في النُظُم الحركية أقلّ تأثراً.

مُناهِضات السيروتونين ـ الدوبامين
(Serotonin-dopamine antagonists)

مضادات الذُهان اللانموذجية تُنقص الأعراض الإيجابية والسلبية للفُصام (Schizophrenia)، بينما تسبب تأثيرات جانبية خارج هرمية بالحد الأدنى.

رغم الإشارة إليها كمُناهضات السيروتونين ـ الدوبامين، فلكل عامل في هذا الصنف توليفة فريدة من حيث الأُلُف للمستقبلات. ويجب أن تعرف على أقل تقدير أن هذه الأدوية هي مُناهضات لمستقبلات الدوبامين والسيروتونين A2 ($5\text{-}HT_{2A}$). وإن الأُلُف (Affinities) للمستقبلات الأخرى تُحدِّد بروفيل التأثيرات الجانبية. وهذا النمط من المعلومات تستطيع إضافته لاحقاً. إن قابلية هذه الأدوية على إنقاص المَلامح السلبية للذُهان [الانسحاب، وغياب الانفعال (Flat affect)، وانعدام التلذذ (Anhedonia)، والجامود (شكل من الفصام) (Catatonia)والأعراض الإيجابية الهلاوس (Hallucinations)، والوُهام (Delusions)، والتفكير المضطرب (Disordered thought)، والهياج (Agitation)] أدت إلى استعمال هذه الأدوية لدى طيف واسع من المرضى.

ليس للكلوزابين (Clozapine)، وبجميع المقاصد والغايات، أية تأثيرات جانبية خارج السبيل الهرمي. وإن العوامل الأخرى في هذا الصنف تبدو تقريباً بنفس الجودة، ولكن الخبرة بها أكثر محدودية.

يسبب الكلوزابين (Clozapine) ندرة مُحبَّبات (Agranulocytosis) **مميتة**.

إن المرضى المتناولين للكلوزابين، بحاجة لإجراء رصد لعدد الخلايا البيض بشكل منتظم. ولم تَتَبَدَّى ندرة المحببات (Agranulocytosis) كمشكلة مع العوامل الأحدث في هذا الصنف.

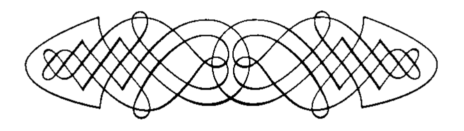
تَذْكِرَة: يُحصر الكلوزابين (Clozapine) أيضاً المستقبلات الموسكارينية، وأدرينية الفعل، والسيروتونين، والهيستامين بالإضافة لمستقبلات الدوبامين.

وبالطبع فإن التأثيرات الجانبية التي تعلمتها عن مجمل الصنف تنطبق على هذه الأدوية.

مُتلازِمة الذُهان الخبيث (Neuroleptic malignant syndrome)

إن مُتلازمة الذُهان الخبيث هي أثر جانبي نادر، وعصبي مميت بشكل كامن للمداواة بمضادات الذهان.

لاتُغطي الكثير من المقررات الدراسية مُتلازِمة الذُهان الخبيث، ولكن لسبب مميت بشكل كامن، فمن الجدير بالذكر التنويه عنها هنا. إن متلازمة الذهان الخبيث تشابه الشكل الخطير جداً من الباركنسونية، مع جامود (Catatonia)، وعدم استقرار بالجهاز العصبي المستقل (Autonomic instability)، وذُهول (Stupor). وقد يدوم لأكثر من أسبوع بعد التوقف عن إعطاء الدواء المزعج (Offending). ويتطلب الأمر اهتماماً طبياً فورياً، لأن معدل الوفيات (Mortality) مرتفع (10-20٪). وتحدث هذه المتلازمة مع جميع مُضادات الذهان ولكنها أكثر شيوعاً مع الجرعات العالية نسبياً من العوامل الأكثر فَعُولية، وخاصة عندما تعطى حقناً (Parenterally).



الفصل العشرون

الأدوية المستعملة في علاج داء باركنسون

(Drugs used in Parkinson's disease)

تنظيم الصنف

المعالجة بالإعاضَة للدوبامين

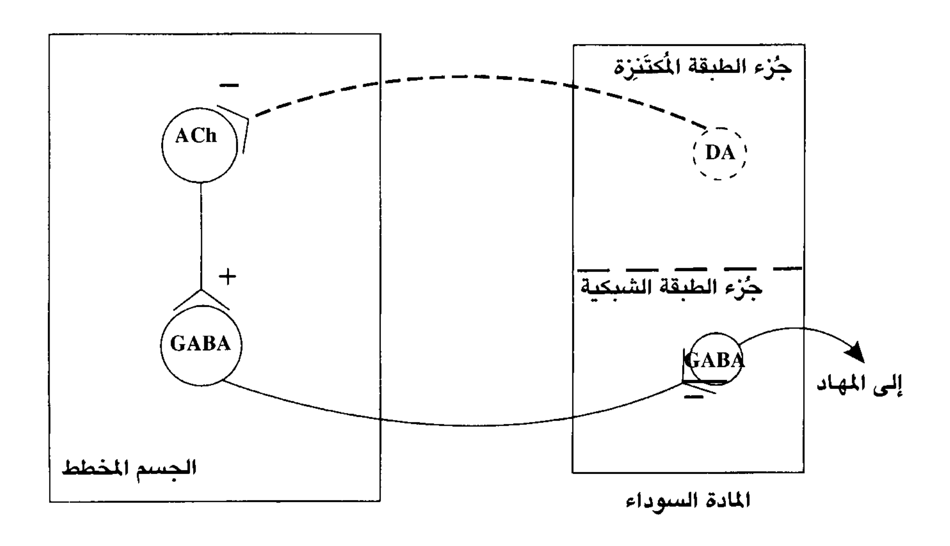
المعالجة الناهِضَة للدوبامين

المعالجة المُضَادة للفعل الكوليني

تنظيم الصنف (Organization of class)

رُتِّبت الأدوية في هذا الصنف حسب آلية فعلها. وهذه المجموعات سهلة تماماً على التذكر إذا تذكرت باثولوجيا (مَرَضيَّات) داء باركنسون.

في داء باركنسون يوجد فَقْد في محتوى العَصبونات من الدوبامين في المادة السوداء (Substantia nigra) (الشكل 20-1). تقذف هذه العَصبونات بشكل طبيعي إلى البطامة المذنبة (Caudate putamen) ـ إحدى قِطَع العقدة القاعدية (Basal ganglia) ـ حيث يُثَبِّط الدوبامين إطلاق (Firing) العَصبونات كولينية الفعل. وتشكل هذه العَصبونات كولينية الفعل مَشابك استثارية (Excitatory synapses) لعَصبونات أخرى تقذف خارج العقدة القاعدية. إن نتيجة فَقْد محتوى العَصبونات من الدوبامين هي أن العَصبونات كولينية الفعل الآن دون تثبيطها الطبيعي. وهذا يشبه قليلاً سيارة تنحدر من تلّة دون أيَّة مكابح (Brakes).



(الشكل 20-1): مخطط القذوفات لداخل ولخارج الجسم المخطط. في داء باركنسون يوجد فَقْد في محتوى العَصبونات من الدوبامين (DA) الذي يُقذف من المادة السوداء إلى الجسم المخطط حيث يُثبِّط العَصبونات كولينية الفعل (ACh) (الخط المتقطع).

معالجة داء باركنسون
1- المعالجة بالإعاضَة للدوبامين (Dopamine replacement therapy)
2- المعالجة الناهِضَة للدوبامين (Dopamine agonist therapy)
3- المعالجة المضادة للفعل الكوليني (Anticholinergic therapy)

إن أهداف المعالجة هي تصحيح فَقْد التوازن في العَصبونات كولينية الفعل في الجسم المخطط (Corpus striatum). وجميع الأساليب العلاجية لداء باركنسون مفهومة. فإذا كان معلوماً فَقْد محتوى العَصبونات من الدوبامين، يمكنك تعويض الدوبامين أو إعطاء نواهِض الدوبامين (لمحاكاة فعل الدوبامين المفقود).

ولأن الكثير من العَصبونات كولينية الفعل غير مُثَبَّطة، فيمكنك إعطاء دواء مضاد للفعل الكوليني لمحاولة إعادة التثبيط. إذا كنت تستطيع تذكُّر ذلك جيداً، فأنت مُجدّ في طريقك للاستيعاب الجيد لهذا الموضوع.

المعالجة بالإعاضَة للدوبامين (Dopamine replacement therapy)

قد يكون من الجيد لو استطعنا إعطاء الدوبامين نفسه. ولكن، الدوبامين لايعبر الحائل الدموي الدماغي.

يُعد الليڤودوبا (Levodopa) (L-dopa) طليعة استقلابية للدوبامين ويعبر الحائل الدموي الدماغي (الشكل 20-2).

يتطلب الأمر جرعات كبيرة من الليڤودوبا لأن كثيراً من الدواء يُنزع منه الكاربوكسيل (Decarboxylated) محيطياً ليتحول إلى دوبامين. ويسبب كل هذا الدوبامين العائم في المكان التأثيرات الجانبية.

يُعد الكاربيدوبا (Carbidopa) مثبطاً لنازعة كاربوكسيل الدوبامين (Dopamine decarboxylase) ولايعبر الحائل الدموي الدماغي. ويُنقِص الاستقلاب المحيطي لليڤودوبا، مما يُزيد مقدار الليڤودوبا الذي يصل الدماغ.

يُعطى الكاربيدوبا والليڤودوبا اليوم معاً بشكل توليفة. وهذا مثال أولي عن تآثر دوائي نافع الذي يعتمد منطقياً على آليات فعل الدوائين. وتتعلق التأثيرات الجانبية لليڤودوبا والكاربيدوبا بالدوبامين المتولِد بنزع الكاربوكسيل محيطياً.

دوبامين: HO, OH – C_6H_3 – CH_2- CH(NH_2)

ليڤودوبا: HO, OH – C_6H_3 – CH_2- CH(NH_2)COOH

كاربيدوبا: HO, OH – C_6H_3 – CH_2- C(CH_3)(NHNH_2)COOH

(الشكل 20-2): بِنى الدوبامين، والليڤودوبا، والكاربيدوبا.

إن التولكابون (Tolcapone) هو مثبط لناقلة الكاتيكول أورتوميتيل (Catechol-o-methyltransferas;COMT) البلازمية التي تُطيل العمر النصفي لليڤودوبا. وقد سُحب من الأسواق الكندية والأوروبية بعد تقارير عن سُميات كبد خطيرة. ومع ذلك، فالمفهوم خلف هذا الدواء ذو مغزى ويفترض تطوير أدوية أكثر مأمونية تعمل بنفس الآلية.

المعالجة الناهِضَة للدوبامين (Dopanine agonist therapy)

يمكن استعمال نواهض الدوبامين في داء باركنسون لأنه رغم اختفاء الدوبامين المُطلَق (المتحرر) من العَصبونات، فإن مُستقبِلات الدوبامين خلف المشبك لاتزال موجودة وتقوم بوظيفتها. لذلك فإن إعطاء نواهِضَ الدوبامين لتنبيه هذه المستقبلات يجب أن يُعيد توازن التثبيط والاستثارة في العقدة القاعدية (Basal ganglia).

إن الدور الرئيسي لهذه الدوية هو بالتوليف مع الليڤودوبا والكاربيدوبا في داء باركنسون الباكر. وتتضمن نواهض الدوبامين المستعملة في معالجة داء باركنسون البروموكريبتين (Bromocriptine)، والبيرجوليد (Pergolide)، والبراميبكسول (Pramipexole)، والروبينيرول (Ropinirole)وإن الأفعال والتأثيرات الجانبية لهذه الأدوية مشابهة لتلك المتعلقة بالليڤودوبا. إن تنشيط مستقبلات الدوبامين في الغدة النخامية يُثبِّط إطلاق (تحرر) البرولاكتين. ونقص البرولاكتين هذا يمكن أن يعدِّل الوظيفة التناسلية.

إن **السيلجيلين (Selegiline)**، ويُعرف أيضاً بالديبرينيل (Deprenyl)، هو مثبط للأُكسيداز أُحادي الأمين -MAO-B)B)، وهو الإنزيم الذي يستقلب الدوبامين في الجهاز العصبي المركزي (CNS).

يُعرف **السيلجيلين** أيضاً بالديبرينيل، ويظهر كلا الاسمين في الكتب والمقالات (Articles)؛ بالتالي، يبقى الدوبامين بجوار مستقبلاته في العَصبونات كولينية الفعل لفترة أطول من الزمن.

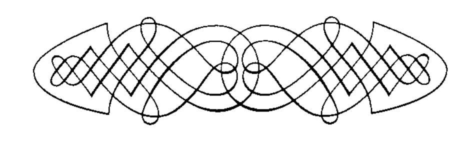
المعالجة المضادة للفعل الكوليني (Anticholinergic therapy)

إن العوامل المضادة للفعل الكوليني أقل شيوعاً في الاستعمال من الأدوية المُراجعة سابقاً، ولكنها تدرَّس دائماً في مقررات الفارماكولوجيا. إنها تُنقِص فعالية العَصبونات كولينية الفعل غيرالمُثبَّطة في العقدة القاعدية. تُعدّ هذة الأدوية مُناهضات موسكارينية وتختلف فقط بالفاعلية(Potency). يجب أن تكون قادراً على جَدْوَلَة التأثيرات الجانبية للمُناهضات الموسكارينية من دراستك لفارماكولوجية

الجهاز العصبي المستقل (أنظر الفصل الثامن). ولذلك، هناك القليل من الجديد هنا. ومع ذلك، فأسماء الأدوية مربكة تماماً وببساطة غير قابلة للتمييز كعوامل مضادة للموسكارين.

التري هكسيفينيديل (Trihexyphenidyl)، والبنزتروبين (Benztropine)، والبايبيريدن (Biperiden) هي مناهضات موسكارينية تُستعمل في داء باركنسون.

تتضمن التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية جفاف الفم، والإمساك، والاحتباس البولي، والتخليط (Confusion). إن نواهِضَ الدوبامين ومضادات الفعل الكوليني من الأدوية المُرَشَّحة لوضعها في قائمة التعرف على أسماء الأدوية الخاصة بك.





الفصل الحادي والعشرين

الأدوية المضادة للصَرْع

(Antiepileptic drugs)

تنظيم الصنف

تفاصيل هامة حول الأدوية الأربعة الأكثر أهمية

أدوية أُخرى للإعتبار

تنظيم الصنف (Organization of class)

لايُضفي هذا الصنف من الأدوية على نفسه نمط التنظيم المستعمل في الكثير من الفصول الأخرى. فنحتاج هنا للأخذ بعين الاعتبار للمرض الذي سيُعالج.

إن الصَرْع (Epilepsy) هو اضطراب مزمن يتميز بنُوَب راجعة النكوس (Recurrent episodes) يتعرض فيها الدماغ لتفريغات (Discharges) نوبية شاذّة زائدة متزامنة ضمن جمهرة من العصبونات. وقد صنِّفت النوبات (Seizures) نفسها للمساعدة مع الديموغرافيا والمعالجة. يوفِّر الجدول المرفق مخططاً مبسّطاً لتصنيف النَوْبَة (Seizures).

لاحظ أن بعض هذه النُوَب لاتَكتَنِف تشنج العضلة (Muscle jerking) أو اختلاجات (Convulsions). وبشكل خاص، يدعى غياب النوبات لااختلاجي (Nonconvulsive). وتقنياً، فإن ذلك يجعل التسمية **مضادات الاختلاج (Anticonvulsants)** غير دقيقة، ولكنها تُستعمل عادة لتحديد هذا الصنف من الأدوية.

نمط النوبة	المظاهر الإكلينيكية
I- جُزئيَّة (بؤرية، موضعية)	
أ ـ جزئيَّة بسيطة	حـركـيـة بؤرية، أوحـسـيَّـة، أو اضطراب الكلام. ولايوجد اختلال في الوعي.
ب ـ جُزئيَّة معقدة	حالة حالمة مع تلقائية. ويوجد اختلال في الوعي.
ج ـ نوبات جُزئيَّة مع تعميم ثانوي	
II- نوبات مُعمَّمة	
أ ـ اختلاجية معممة متوترة (Tonic) ورَمْعيَّة (Clonic)، الصرع الكبير (Grand mal)	فقد الوعي، والسقوط (Falling)، وامتداد تصلب الجـذع والأطراف. تقلصـات منتظمـة للذراعين والساقين.
ب ـ لااختلاجية مُعمَّمة (غيبة، الصرع الصغير Petit mal)	اختلال الوعي مع تحديق وتطرف سريع بالعينين (فتح وإغلاق العين بسرعة).

الآن وقد عرَّفنا النوبات نُريد السيطرة عليها، نبدأ بفحص الأدوية. ولتبسيط هذا التنظيم، دعنا نأخذ بالاعتبار أيُّ الأدوية مستخدمة لأيّ من أنماط النوبات.

نمط النوبة	أدوية الاختيار
اختلاجية مُعَمَّمَة	**كاربامازيبين (Carbamazepine)** **فينيتوين (Phenytoin)** ڤالبروات* (Valproate*)
جُزئيَّة، مُتضمنَّة البسيطة، والمعقدة، والمعممة جزئياً	**كاربامازيبين (Carbamazepine)** **فينيتوين (Phenytoin)**
لااختلاجية معممة	**إيثوسكسيميد (Ethosuximide)** **ڤالبروات (Valproate)**

** يستخدم عادة، ولكن يوجد جَدَل حول فيما إذا كان من أدوية الاختيار الأوَّلية.*

لقد غطينا أدوية الاختيار لجميع أنماط النوبات الرئيسية باستخدام أربعة أدوية فقط. وبالإضافة لهذه الأدوية الأربع، فيجب أن تكون على دراية بتوافر غيرها .

تتضمن الحقائق الأخرى السهلة التذكّر حول هذه الأدوية مايلي: تُستقلب جميعها بالكبد، وجميعها عدا الإيثوسكسيميد عالية الارتباط بالبروتين.

تفاصيل هامة حول الأدوية الأربعة الأكثر أهمية
(Important details about four most important drugs)

يسبب **الكاربامازيبين** (**Carbamazepine**) تحريضاً ذاتياً على استقلاب نفسه.

يُستقلب الكاربامازيبين بالكبد ويُحرِّض على مدة بضع أسابيع الإنزيمات التي تستقلبه. لذلك فإن الجرعة الكافية بَدئياً تعطي بالتدريج مستويات بلازمية أخفض فأخفض كلما زاد الكبد الاستقلاب (تقصير عمر النصف). يقترن الكابامازيبين مع كَبْت المحببات (Granulocyte suppression) وفقر الدم عديم التنسُّج (Aplastic anemia).

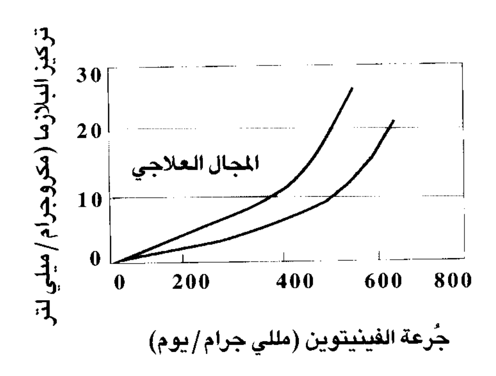
للفينيتوين (**Phenytoin**) حرائك من الرتبة صفر.

راجع قسم حرائك الرتبة صفر في الفصل 4 إذا لم يكن ذلك بمثابة جرس صاخب بالنسبة لك. إن حقيقة أن للفينيتوين حرائك من الرتبة صفر أمر هام بشكل خاص لأن الفينيتوين يتحول إلى دواء من الرتبة صفر في المجال العلاجي (الشكل 21-1).

يسبب **الفينيتوين** (**Phenytoin**) رَنَح (Ataxia) ورأرأة (Nystagmus) في الجرعات العالية. وقد اقترن مع فرط الشعر (Hirsutism)، وخشونة الملامح الوجهية، وفرط تَنَسُّج لَثَوِي (Gingival hyperplasia).

يعتقد أن الفينيتوين يعمل بحصر قناة الصوديوم في حالة التعطيل. وإذا كنت مهتماً، فيمكنك تعلّم تفاصيل إضافية حول تأثيراته الجانبية وأفعاله.

الإيثوسكسيميد (**Ethosuximide**) هو دواء الاختيار لنوبات الغيبة. ويقترن مع وجع المعدة (Stomachaches)، والقُياء، والفُواقات (Hiccups).



(الشكل 21-1): يُظهر هذا الشكل تراكيز البلازما في الحالة الثابتة كتابع للجُرعة لشخصين مختلفين. لاحظ أنه عندما زادت جرعة الفينيتوين، لم يتبعه تركيز البلازما بنمط خطي. وبدلاً من ذلك، أصبح المُنحنى أشدّ انحداراً. وذلك حيث يتحول الفينيتوين إلى حرائك الرتبة صفر. يحدث هذا التحوُّل في نقاط مختلفة للأشخاص المختلفين.

يعتقد أن الإيثوسُكسيميد يعمل بحصر قنوات الكالسيوم في المِهاد (Thalamus)

إن استعمال **الڤالبروات (Valproate)** مترابط مع ارتفاع إنزيمات الكبد، والغثيان والقُياء، وزيادة الوزن. كما يمكن أن تُسبب الرُعاش (Tremor).

قد تسبب الڤالبروات فشلاً كبدياً **مميتاً**. وهذا شائع أكثر عند الأطفال بعمر أقل من سنتين المتناولين أكثر من دواء مضاد للصرع. والسمية الكبدية (Hepatotoxicity) غير متعلقة بالجرعة؛ إذ تُعتبر تفاعلاً ذاتي التحساس (Idiosyncratic reaction).

أدوية أُخرى للاعتبار (Other drugs to consider)

إننا نُعِدّ المعلومات المناسبة حول قائمة الأمور غير الهامة. إذا تعلمت معظم المادة التي راجعناها حتى الآن، فالرجاء الاستمرار. وإذا كان لديك أي إشكال مع المادة السابقة، فقد ترغب في الانتظار وتضيف التفاصيل التالية أثناء مراجعتك الثانية أو الثالثة للمادة.

ثمة بضع أدوية جديدة نسبياً فعالة كعوامل مضادة للصرع لدى بعض المرضى. وهذه تتضمن الفَلْبامات (Felbamate) أحدث فقر الدم عديم التَنَسُّج (Aplastic anemia)، والجابابنتين (Gabapentin)، ويستعمل أيضاً لمكافحة الألم، والفوسفينيتوين (Fosphenytoin)، وهو طليعة دواء ذوّاب للفينيتوين، والتوبيراميت (Topiramate)، واللاموتريجين (Lamotrigine).

إن الفينوباربيتال (Phenobarbital) دواء بديل للنوبات الاختلاجية المعمَّمة والجزئية. وهو مهدئ، وكجميع الباربيتورات، فإنه يُحرّض إنزيمات الكبد.

يحتوي الفصل السابع عشر، حول مُزيلات القلق والمنومات، ملامح إضافية حول الباربيتورات. استعمل ما تعلمته آنذاك وطبّقه هنا. لاتحفظ هذا الدواء بشكل منعزل.

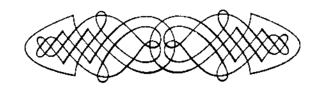
يُستقلب البريميدون (Primidone) إلى فينوباربيتال وفينيل إيثيل مالوناميد [(Phenylethylmalonamide;PEMA)].

إن ماتعرفه حول الفينوباربيتال يجري معظمه على البريميدون.

إن الكلونازيبام (Clonazepam) دواء بديل لمعالجة النوبات اللااختلاجية المُعمَّمة. إنه بنزوديازيبين ويتطور التحمُّل لتأثيراته المضادة للصرع.

يحتوي الفصل 17، حول مُزيلات القلق والمنومات، ملامح إضافية حول البنزوديازيبينات. استعمل ما تعلمته آنذاك وطبّقه هنا. مرة ثانية، لاتحفظ هذا الدواء بشكل منعزل.

ويجب عليك أيضاً أخذ بضع دقائق لمراجعة الأدوية المستعملة في معالجة الحالة الصرعية (Status epilepticus) قبل المضي قدماً.





الفصل الثاني والعشرين

المخدرات (الأفيونيات)

[Narcotics (opiates)]

تنظيم الصنف

أفعال المورفين والنواهِض الأخرى

ملامح تمييز بعض النواهِض

المُناهِضَات أفيونية المفعول

مُناهِضَات ـ نواهض أفيونية المفعول

تنظيم الصنف (Organization of class)

تشير كلمة مخدرات (Narcotics) أو أفيونيات (Opiates) إلى الأدوية التي تعمل على مستقبلات نوعية في الجهاز العصبي المركزي (CNS) لتنقص الإدراك الحسي (Perception) للألم. وبشكل عام إنها لاتُزيل الألم، ولكن المريض لاينزعج بالألم. إنها تعمل على ثلاثة أصناف رئيسية من المستقبلات في الجهاز العصبي المركزي (CNS)، تدعى بالمستقبلات المورفينية وتُرمَّز ميو [mu(μ)] وكابا [kappa (κ)]، ودلتا [delta (δ)]. إن معظم أفعال المسكنات المخدرة مُتواسطة بالمستقبلة ميو (μ) وبعض الأفعال مُتواسطة من خلال المستقبلات كابا(κ) ودلتا (δ).

قَسِّم المخدرات إلى ثلاث مجموعات:
1- النواهِض؛ استعمل المورفين كنمط بَدئي (Prototype).
2- مزيج نواهِض ـ ومُناهِضَات (Mixed agonist-antagonists).
3- المُناهِضَات (Antagonists).

يتضمن الجدول التالي قائمة من أدوية هذا الصنف.

النواهض (Agonistes)	مزيج نواهض ـ مُناهضات (Mixed agonistes-antagonistes)	المُناهِضَات (Antagonistes)
كودين (Codeine)	**بنتازوسين (Pentazocine)**	**نالوكسون (Naloxone)**
		نالتريكسون (Naltrexone)
فينتانيل (Fentanyl)	بوبرينورفين (Buprenorphine)	
هيروين (Heroin)	بوتورفانول (Butorphanol)	
ميبيريدين (Meperidine)	ديزوسين (Dezocine)	
ميثادون (Methadone)	نالبوفين (Nalbuphine)	
مورفين (Morphine)		
الفنتانيل (Alfentanil)		
دي هيدروكودين (Dihydrocodeine)		
هيدروكودون (Hydrocodone)		
هيدرومورفون (Hydromorphone)		
ليفورفانول (Levorphanol)		
أوكسي كودون (Oxycodone)		
أوكسي مورفون (Oxymorphone)		
بروبوكسيفين (Propoxyphene)		
سوفنتانيل (Sufentanil)		
ترامادول (Tramadol)		

إن أسماء الأدوية الأكثر أهمية في هذا الصنف هي ذات الأحرف الكبيرة في الجدول. لاحظ أن النواهض أكثر بكثير من المُناهِضَات وأنه يوجد فقط دواء واحد مهم كمزيج نواهض ـ مناهضات.

> تذكّر أسماء المناهضات [**نالوكسون (Naloxone) ونالتريكسون (Naltrexone)**] ومزيج المُناهِضَة ـ المُناهِض الأكثر أهمية [**بنتازوسين (Pentazocine)**] وكل ما عداهم فهو ناهِض.

بالطبع، هذا البيان مبسَّط إلى حد ما. استعمل المورفين كدواء ونموذج في هذا الصنف. فللنواهض الأخرى نفس الخواص العامة. إنها تتنوع في أشياء مثل الفاعلية (Potency) ومدة الفعل.

أفعال المورفين والنواهِض الأخرى
(Action of morphine and other agonistes)

يسبب المورفين:

1- تسكين (Analgesia).

2- خُمود تنفسي (Respiratory depression).

3- تشنج العضلة الملساء للسبل المَعِدية ـ المِعَوية (GI) والبولية التناسلية (GU)، بما فيها السبيل الصفراوي (Biliary tract).

4- حَدقة ثُقب الإبرة (Pinpoint pupils).

للمورفين أفعال في الكثير من الأجهزة العضوية. سوف ندرسها كلّ في حينه. وأحياناً تُستعمل هذه الأفعال لغايات علاجية وأحياناً تُعتبر كتأثيرات جانبية. ولذلك، فتعلُّم الأفعال الهامة يعني أنك تتعلم كلا الاستعمالات العلاجية والتأثيرات الضائرة بنفس الوقت.

* **الجهاز العصبي المركزي (CNS)** : يسبب المورفين عند معظم الأشخاص نُعاس (Drowsiness) وتهدئة (Sedation) بالإضافة لنقص الإحساس بالألم. وتسبب الجرعات البَدئية من المورفين عادة الغثيان، غالباً لدى المرضى الجوّالين أكثر من أولئك طريحي الفراش. يُعزى هذا التأثير إلى التنبيه المباشر لمنطقة زناد المستقبلة الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في النخاع المستطيل (Medulla oblongata) ولزيادة التحسس الدهليزي (Vestibular sensitivity).

إن المورفين هو كابت فعال للسُعَال لأن له تأثيراً مباشراً في النخاع. ولا يستعمل المورفين لهذه الغاية، ولكن الكوديين (ناهض آخر) يوصف بشكل متكرر لفعله الكابت للسعال (Cough supperssion).

* **العين (Eye)** : يسبب المورفين تضيُّق حدقي بفعل مباشر في النوى الدماغية للعصب المحرك للعين (Oculomotor nerve) ـ إدنجر ـ قستفال ـ (Edinger-Westphal) وهذه هي حدقة ثُقب الإبرة (Pinpoint pupil) المَعهودة التي ستسمع ذِكْرها في غرفة الطوارئ.

* **الجهاز التنفسي (Respiratory)** : مرة أخرى، من خلال فعل مباشر على الجهاز العصبي المركزي (CNS)، يسبب المورفين خموداً تنفسياً. حيث تُخمَّد جميع مراحل الأنشطة التنفسية، متضمنة المعدل والحجم الدقيق. كما يخُمَّد أيضاً المنعكس ناقص التأكسُج المُنشِّط للتنفس.

* **الجهاز القلبي الوعائي (Cardiovascular;CV)** : ليس للمورفين تأثير أساسي على الجهاز القلبي الوعائي بالجرعات العلاجية.

* **الجهاز المَعِدي المِعَوي (GI)**: يزيد المورفين توتر العضلة الملساء في السبيل المَعِدي المِعَوي الداخلي بوضع الراحة. ويسبب ذلك نقصاً في حركة المعدة والمحتويات المعوية، مما قد يؤدي لتشنج (ألم) وإمساك. كما يُسبب المورفين أيضاً تشنج العضلة الملساء في السبيل الصفراوي (Biliary tract).

* **السبيل البولي التناسلي (Genito Urinary;GU)**: وبشكل مشابه لفعله على السبيل المعدي المعوي، يزيد المورفين التوتر ويسبب تشنج العضلات الملساء في السبيل البولي التناسلي. ويمكن أن يؤدي ذلك إلى احتباس بولي.

يتكون الانسحاب من المخدرات عند شخص مُعْتَمِد من فرط نشاط الجهاز العصبي المستقل، مثل الإسهال، والقُياء، ورعدات (Chills)، وحُمّى (Fever)، ودُماع (Tearing)، وسيلان أنف. ويمكن أن يكون الرُعاش (Tremor)، والمِعُوص البطنية (Abdominal cramps)، والألم وخيمة.

كان هذا ملخصاً سريعاً لمعظم المعلومات الهامة حول أفعال المورفين. إذا كنت قد استوعبت جيداً إلى هذه النقطة، فاستمر وتعلم تفاصيل نوعية عن بعض النواهض. وإذا كان لديك بعض الإشكال مع التفاصيل السابقة، فراجع القسم التالي عند الإمعان الآخر في المادة.

الملامح المميزة لبعض النواهِض

(Distinguishing features of some agonistes)

يُستعمل **الكودين** (**Codeine**) لكبت السُعال والألم. وهو أقل فَعولية بكثير من المورفين.

الهيروين (**Heroin**) أكثر ذوباناً بالشحم من المورفين ولذلك، يعبر بسرعة الحائل الدموي الدماغي. ويتحلمه (Hydrolyzed) إلى مورفين في الدماغ؛ لذلك هو طليعة دواء.

الميبيريدين (**Meperidine**) أقل فَعولية من المورفين وأقل توليداً للتشنُّج. وليس له مقدرة كابتة للسعال.

هناك بعض التفاصيل الأخرى التي قد تحتاج الى معرفتها: يُستعمل الميبيريدين أيضاً في الولادات (Obstetrics) فبخلاف المورفين، لايُسبب الميبيريدين حدوث خمود تنفسي في الجنين أكثر من الأم.

لقد كسبت أقارب الميبيريدين دي فينوكسيليت (Diphenoxylate) ولوبيراميد (Loperamide) قبولاً لمعالجة الإسهال، حيث لايمتص أي منهما جيداً بعد الإعطاء الفموي، فيبقى فعلهما في السبيل المعدي المعوي.

الفنتانيل (**Fentanyl**) أقوى 80 مرة من المورفين ولكن له مدة فعل قصيرة. ويُستخدم من قبل أطباء التخدير.

الميثادون (**Methadone**) مسكن عالي الفعالية بعد الإعطاء الفموي وله فعل أطول من المورفين.

يستعمل الميثادون لمعالجة المرضى المدمنين على المخدرات. ويبدو هذا الاستعمال **معاكساً** للبديهة لدى بعض الطلاب. فمن مبدأ نفضة الركبة (الفعل وردّ الفعل) التفكير بعلاج المدمنين بأحد المُناهِضَات. ولكن هذا الأسلوب، مع ذلك، سوف يضعهم أمام انسحاب فوري ومُرعب. إن الفكرة خلف المعالجة بالميثادون هي استبدال إدمان الهيروين بناهِض فعال فموياً وله مدة فعل طويلة. وهذا يُنقص الرغبة الملحة (Craving) للدواء ويقي من أعراض الانسحاب. لاتستجب للإغراء الذي يدعوك للتفكير بالميثادون كمُناهِض.

يجب أن تكون مُدركاً، قبل أن نترك النواهض بأن الأفيونيات تُستعمل غالباً بتوليفة مع المسكنات اللاأفيونية المفعول (الأسبرين والأسيتامينوفين). لقد برهنت هذه التوليفات أنها فعالة في إحداث تسكين مع تأثيرات جانبية قليلة، لأن هذه الأصناف المختلفة من الأدوية تؤثر على مسالك الألم بآليات مختلفة.

المُناهِضَات أفيونية المفعول (Opioid antagonists)

ليس للمناهضات أفيونية المفعول تأثيراً عندما تعطى وحدها. وعندما تعطى بعد جرعة من الناهِض، فتعكس فجأة أفعال الناهِض.

هذا هو أساس تعريف المُناهِضَة من المبادئ العامة.

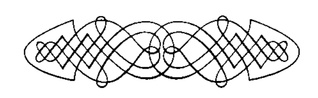
النالوكسون (Naloxone) هو **دواء الاختيار** لفرط الجرعة المخدرة.

مُناهِضَات ـ نواهض أفيونية المفعول (Opioid agonist-antagonists)

إن مفهوم مزيج مُناهِضة–وناهِض مُشوش لدى الكثير من الطلاب. فبخلاف المُناهِضَات، لهذه المركبات فعل عندما تعطى وحدها. ولذلك تدعى نواهض. وعندما تعطى بعد جرعة من الناهِض، فإنها تعكس معظم أفعال الناهض ـ لذلك فهي تُدعى أيضاً مُناهِضَات، وهذا يُؤدي إلى تصنيفها كمزيج مناهضات ـ نواهض.

يُسبب **البنتازوسين (Pentazocine)** تأثيرات مشابهة كيفياً للمورفين.

يُسبب **البنتازوسين (Pentazocine)** انسحاباً حادّاً لدى المرضى المتلقين جرعات منتظمة من المورفين أو من نواهِض أخرى.



الفصل الثالث والعشرين

المُبنِّجات العامة

(General aesthetics)

تنظيم الصنف

قَبْط وتوزع المُبنِّجات الاستنشاقية

إطراح المُبنِّجات الاستنشاقية

فاعلية المُبنِّجات العامة

الغازات النوعية والسوائل الطيّارة

العوامل الوريدية النوعية

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن حالة التبنيج العام هي الغيبة المحرَّضة بالدواء لإدراك جميع الأحاسيس (Sensations). ويمكن تحقيق عُمق التبنيج الملائم للعمليات الجراحية بضروب واسعة من الأدوية. تُعطى المُبنِّجات العامة أولياً بالاستنشاق (Inhalation) والحقن داخل الوريد (IV injection) تسمح هذه الطرق من الإعطاء بضبط تقدير الجرعات (Dosage) والمَساق الزمني للفعل.

إن فهم مبادئ القَبْط، والتوزع، والإطراح هي البؤرة الرئيسية لهذه الأدوية، وخاصة المُبنِّجات المُستنشقة. وإن آلية فعل معظم المُبنِّجات غير معروفة. يجب أن تكون قادراً على تمييز أسماء المُبنِّجات العامة وأن تعرف بضع حقائق نوعية حول هذه الأدوية (الشكل 23-1).

إنـفـلـوران ميثوكسي فلوران إيزوفلوران

N_2O

أكسيد النيتروز

هالوثان

(الشكل 23-1): بِنى بعض الأدوية الاستنشاقية. لاحظ البنى البسيطة جداً ووجود الفلوريد.

الأدوية المُستنشقة	الأدوية الوريدية
إنفلوران (Enflurane)	**بروبوفول (Propofol)**
هالوثان (Halothane)	**ثيوبنتال (Thiopental)**
إيزوفلوران (Isoflurane)	إتوميديت (Etomidate)
أكسيد النتروز (Nitrous oxide)	كيتامين (Ketamine)
ميثوكسي فلوران (Methoxyflurane)	
سيڤوفلوران (Sevoflurane)	

قَبْط وتوزع المُبنِّجات الاستنشاقية
(Uptake and distribution of inhalational anesthetics)

إن توتر (Tension) الغاز في المزيج يتناسب مع تركيزه. ولذلك، تُستعمل المصطلحات **توتر وتركيز** عادة بشكل متبادل. كما يستعمل مصطلح **الضغط الجُزئي (Partial pressure)** أيضاً بشكل متبادل مع التوتر (Tension)

عندما يُستنشق توتر (تركيز) ثابت من الغاز المُبنِّج، فإن التوتر (التركيز) في الدم الشرياني يصل لتوتر العامل في المزيج المُستنشَق. كما أن التوتر (التركيز) في الدماغ يصل دائماً للتوتر (التركيز) في الدم الشرياني.

يعتمد مستوى التبنيج العام على تركيز المُبَنِّج في الدماغ.

يُعبَّر عن ذوبانية عامل ما كمُعامِل تقاسم (Partition coefficient) للدم:الغاز.

يُمثل معامل تقاسُم الدم: الغاز نسبة تركيز المُبنِّج في الدم إلى التركيز في طور الغاز. ويكون معامل تقاسم الدم:الغاز عالي للعوامل الذوابة جداً ومنخفض للمُبنِّجات غير الذوابة نسبياً مثل أكسيد النيتروز.

كلما كان المُبنِّج أكثر ذوباناً في الدم، فيجب أن يذوب أكثر في الدم ليرفع ضغطه الجُزئي في الدم.

إن المستودع الكامن للغازات الذوابة نسبياً كبيراً ويجب أن يُملأ ببطء شديد. ولذلك، بالنسبة للغازات الذوابة، فإن السرعة (Rate) التي يصل عندها التوتر (الضغط الجزئي) في الدم الشرياني إلى الضغط الجزئي المُستنشَق تكون بطيئة. وكذلك، فإن السرعة التي يصل عندها الضغط الجزئي الدماغي إلى الضغط الجزئي الشرياني تكون بطيئة أيضاً. والعكس صحيح بالنسبة للمُبنِّجات اللاذوابة بشكل أكبر.

تتعلق سرعة بدء التبنيج عكسياً بذوبانية الغاز في الدم. الأكثر ذوباناً (معامل تقاسُم الدم:الغاز مرتفع) = بدء أبطأ الأقل ذوباناً (معامل تقاسُم الدم:الغاز منخفض) = بدء أسرع

يتعلق بدء التبنيج أيضاً بالتهوية الرئوية (Pulmonary ventilation)، وبمعدل جريان الدم الرئوي، وجريان الدم في النسيج، وذوبانية الغاز في الأنسجة.

إطراح المُبنِّجات الاستنشاقية
(Elimination of inhalational anasthetics)

يتأثر إطراح المُبنِّجات بالتهوية الرئوية، وجريان الدم، وذوبانية الغاز.

إن العوامل الرئيسية التي تؤثر على معدل إطراح المُبنِّجات هي نفس العوامل الهامة في طور القَبْط (Uptake phase) وهذا مما يجعل هذه المبادئ سهلة التذكر.

تُطرح معظم المُبنِّجات المُستنشقة بشكل غير متبدل (Unchanged) في الغاز المزفور. وتُستقلب نسبة مئوية صغيرة من المُبنِّجات في الكبد. وقد اقتُرِحَ أن إنتاج أي مُستَقْلَب سام قد يكون مسؤولاً عن معظم السميات الكبدية والكلوية المشاهدة مع هذه العوامل. أحد الأمثلة عن ذلك هو الميثوكسي فلوران (Methoxyflurane) فقد ترابط مع فشل كلوي كنتيجة للمقادير السامة من أيونات الفلور والتي تُنتَج عندما يُستقلب الدواء. ويتوافر تفاصيل أكثر حول هذه العملية في كتبك المدرسية عن الفارماكولوجيا.

فاعلية المُبنِّجات العامة (Potency of general anesthetics)

لقد قَبِل أطباء التخدير مقياساً لفاعلية المُبنِّجات الاستنشاقية يُعرف بالتركيز السنخي الأصغري [Minimum alveolar concentration (MAC)].

يعرَّف التركيز السنخي الأصغري (MAC) بالتركيز السنخي عند ضغط واحد جوي (1 atmosphere) الذي يسبب توقف عند 50٪ من المرضى المعرَّضين لمنبِّه مؤلم (Painful stimulus).

يُعبَّر عن التركيز السنخي الأصغري (MAC) عادة بالنسبة المئوية للغاز في المزيج المطلوب لتحقيق توقف (Immobility) في 50٪ من المرضى المعرضين لمنبه مؤلم. ويستعمل التركيز السنخي في هذا التعريف لأنه يمكن قياس التركيز في الرئة بسهولة ودقة. إن التركيز الحقيقي الذي نود معرفته هو التركيز الدماغي. وليس بالسهولة قياس المستويات الدماغية، ولكننا نعرف أن المستويات الدماغية ترتبط مباشرة بالمستويات السنخية. لذلك، فالتركيز السنخي الأصغري (MAC) هو مُقاربة (Approximation) جيدة للمستويات الدماغية.

الغازات النوعية والسوائل الطيّارة
(Specific gases and volatile liquids)

لأي من الأدوية مجال كامل من التأثيرات على الرئتين، والقلب، والدوران. ربما يُنصح بقراءة حول الوصف المفصَّل لهذه التأثيرات واقتطاف بعض النَزَعات للحفظ.

أُكسيد النيتروز (Nitrous oxide) غاز غير ذواب نسبياً، له تركيز سنخي أصغري (MAC) حوالي 105٪، وله تأثير ضئيل على ضغط الدم أو التنفس. ويسبب التسكين (Analgesia).

تعني الذوبانية المنخفضة أن بدء التبنيج بأُكسيد النيتروز سريع جداً. ويشير التركيز السنحي الأصغري (MAC) أن لأكسيد النيتروز فاعلية منخفضة جداً – وبطيئة في الواقع، أي يحتاج لأكثر من 100٪ من الغاز المستنشق ليمكن لأكسيد النيتروز أن يسبب توقف في 50 ٪ من المرضى المعرضين لمنبه مؤلم. وهذا ما يفسر لماذا يُستعمل أُكسيد النيتروز بتوليفة مع عوامل أخرى.

العوامل الوريدية النوعية (Specific intravenous agents)

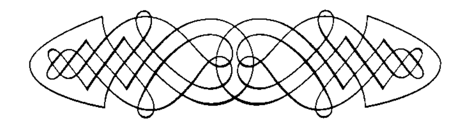
تستعمل بعض الباربيتورات [ثيوبنتال (Thiopental) وميثوهكسيتال (Methohexital) والبنزوديازيبينات ميدازولام (Midazolam)] للتبنيج، وخاصة أثناء التحريض. وهي مغطاة في (الفصل 17) ولذلك، من أجل غاياتنا هنا، يمكنك إضافة ما تعرفه مسبقاً حول الباربيتورات والبنزوديازيبينات إلى هذه الأسماء وربطها بالتبنيج. ولا تسبب هذه الأدوية التسكين (Analgesia).

تُستقلب وتُفرَّغ أغلبية الأدوية الوريدية المستعملة لتحريض التبنيج ببطء، وتعتمد على إعادة التوزُّع (Redistribution) لإنهاء تأثيراتها الفارماكولوجية.

البروبوفول (Propofol) والإيتوميديت (Etomidate) دواءان يُستعملان وريدياً لإحداث التبنيج العام.

يجب عليك في المطالعة الأولى أن تميِّز هذه الأسماء وأن تعرف أنها مبنجات

عامة. وفي المطالعة الثانية، عليك محاولة إضافة بعض التفاصيل حول التسكين والتأثيرات القلبية الوعائية.



الفصل الرابع والعشرين
المُبنِّجات الموضعية
(Local anesthetics)

تنظيم الصنف

آلية الفعل

ملامح خاصة حول العوامل الإفرادية

تنظيم الصنف (Organization of class)

تُطبَّق هذه الأدوية موضعياً وتُحصِر توصيل العصب (Nerve conduction). ولا تتأثر ألياف العصب بشكل متعادل. يحدث أولاً فَقْد في الوظيفة الوُديّة، يتلوه فَقْد الإحساس بتثقيب الإبرة (Pinprick sensation) ودرجة الحرارة، و أخيراً الوظيفة الحركية (Motor function). وإن تأثير المُبنِّجات الموضعية قابل للعكس (Reversible) يتلو استعمالها شفاء تام لوظيفة العصب دون بيِّنة على ضرر بنيوي.

تتكون جميع المُبنِّجات الموضعية من مجموعة أمينو مُستَرطِبَة (Hydrophilic) مرتبطة من خلال مجموعة توصيل ذات طول متغير مع قسم أروماتي أليف للشحم (Lipophilic) [حلقة بنزين (Bezene ring)]، (الشكل 24-1). ويوجد في وسط السلسلة إما ارتباط إستري (Ester linkage) أو أميدي (Amide linkage).

يمكن أن تصنف المُبنِّجات الموضعية الشائعة الاستعمال كإسترات (Esters) أو أميدات (Amides) اعتماداً على الارتباط في هذه السلسلة المتواسطة.ليس من المهم معرفة أي الأدوية إسترات وأيها أميدات، بقدر أهمية معرفة أن هناك فرقاً بينها. فالمُبنِّجات الموضعية الأميدية ثابتة كيميائياً في الأحياء (In vivo)، بينما تَتَحَلْمَه الإسترات بسرعة بواسطة كولينستيراز البلازما. أحد الأمور المثيرة للانتباه ولكنه حقيقة غير مهمة، هي أن استقلاب المُبنِّجات الموضعية الإسترية يؤدي لتشكيل

حمض البارا أمينو بنزويك [(Paraaminobenzoic acid (PABA)] والذي يعتقد أن يكون مؤرِّجاً (Allergenic).

رابط إستر

رابط أميد

(الشكل 24-1): البنى الرئيسية للمُبنِّجات الموضعية الإسترية والأميدية.

الإسترات (Esters)	**الأميدات (Amides)**
كوكايين (Cocaine)	**ليدوكايين** (Lidocaine)
بروكايين (Procaine)	بوبيفاكايين (Bupivacaine)
بنزوكايين (Benzocaine)	إتيدوكايين (Etidocaine)
كلوربروكايين (Chlorprocaine)	مبيفاكايين (Mepivacaine)
تتراكايين (Tetracaine)	بريلوكايين (Prilocaine)
	روبيفاكايين (Ropivacaine)

إن النهاية «كايين» (caine-) في كل من أسماء هذه الأدوية تنبؤك أنها مُبنِّجات موضعية.

تنتج التأثيرات الضائرة للمُبنِّجات الموضعية من الامتصاص الجهازي (المجموعي) لمقادير سامة من الأدوية.

يمكن أن يحدث **الموت (Death)** من الفشل التنفسي (Respiratory failure) الثانوي للخمود النخاعي (Medullary depression) أو من نقص الضغط والوهَط القلبي الوعائي (Cardiovascular collapse).

آلية الفعل (Mechanism of action)

تُحصِر المُبنِّجات الموضعية قناة الصوديوم في غشاء العصب.

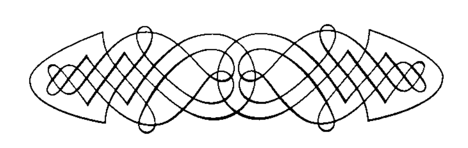
يُثبط تطبيق المُبنِّجات الموضعية حركة أيونات الصوديوم (Na^+) للداخل. ويؤدي ذلك إلى ارتفاع عتبة الاستثارة الكهربائية، ونقصان في معدل ارتفاع جُهد الفعل، وإبطاء توالد الدفعة (Impulse propagation). وعند التراكيز العالية بشكل كافٍ، تُحصِر المُبنِّجات الموضعية تماماً توصيل الدُفعات (Impulses) لأسفل العصب.

بالنسبة لما يمكن أن يثير انتباهك، هناك قصة شيقة تربط الباهاء (pH) مع تأيُّن المُبنِّجات الموضعية مع فعل الدواء. للتفاصيل، راجع كتابك المدرسي.

ملامح خاصة حول العوامل الإفرادية
(Special feutures about individual agents)

الليدوكايين (Lidocaine) مُبنج موضعي يستعمل وريدياً لمعالجة اضطرابات النُّظْم القلبية (Cardiac arrhythmias).

الكوكائين (Cocaine) من الأفضل معرفته كدواء للمعاقرة (Drug of abuse)، ولكنه أيضاً مبنِّج موضعي فعّال.





القسم الخامس
عوامل المعالجة الكيميائية
(Chemotherapeutic agents)



الفصل الخامس والعشرين
مقدمة للمعالجة الكيميائية
(Introduction to chemotherapy)

أسلوب فهم مضادات المِكروبات

المبادئ العامة للمعالجة

التعاريف

فَهم المفاهيم الهامة

تصنيف مُضادات المِكروبات

أسلوب فهم مضادات المِكروبات (Approach to the antimicrobials)

غالباً ما يجد الطلاب صعوبة مع المضادات الحيوية، ليس بسبب أية مفاهيم صعبة، بل بسبب العدد الكبير للأدوية في هذا الصنف. ومن الممكن أيضاً أن تكون شديدة الوطأة عند محاولة حفظ الكائنات الحية (Organisms) الحسّاسة (Sensitive) لكل دواء.

حاول هذا الأسلوب. أولاً، تأكد بأنك تفهم المفاهيم العامة للمعالجة وبعض التعاريف. وسنأتي على دراسة هذه في هذا الفصل.

ثانياً، كن مُطّلعاً على دراسة المضادات الحيوية وعلى آلية الفِعل لكل صنف. وسجّل أية مَلامح مشتركة لكل الأدوية في نفس الصنف.

ثالثاً، ادرس التأثيرات الضائرة (Adverse effects) أو الملامح الخاصة لإعطاء (Administration) أدوية كل صنف. هل يسبب أي من الأدوية بشكل كامن تأثيرات ثانوية مُميتة (Fatal)؟

رابعاً، ادرس الفئات العريضة للطيف الجرثومي (Bacterial spectrum)

وفيما إذا كانت أية أدوية في الصنف هي من *أدوية الاختيار (Drug of choice)* لمعالجة كائن حي بعينه. على سبيل المثال، هل الأدوية جيدة ضد الجراثيم إيجابية الجـــرام (Gram-positive)، دون أي من الجـــراثيم ســـالبـــة الجـــرام (Gram-negative)؟ قد يكون من المفيد إجراء مراجعة سريعة للجراثيم في هذه النقطة. هل تستطيع أن تتذكر أي الجراثيم ايجابية الجرام وأيها سالبة الجرام؟ إن المعرفة المتينة لهذا المحتوى سيساعدك حقاً عندما تحاول تعلّم المضادات الحيوية. تذكّر أن تحسُّس (Sensitivity) الجراثيم للمضادات الحيوية يتبدَّل مع الزمن في مواضع مختلفة.

ويبدو أن هذا الأمر مشابهاً لقائمة طويلة من الأشياء لكي تتعلمها، ولكن من الممكن تدبيرها بشكل تام. لاتغوصَ عميقاً في محاولة تذكّر أدوية الخط الثاني (Second-line) لمعالجة بعض الكائنات الحية (Organisms) أو تذكّر أي دواء يُستعمل في حالة الأرجيات (فرط الحساسية) (Allergics)، وهكذا. إذ يمكن أن يُضاف هذا الأمر لاحقاً إلى قاعدة المعرفة التي تُطوِّرها الآن.

المبادئ العامة للمعالجة (General principles of therapy)

حتى يكون المُضاد الحيوي مفيداً، فيجب أن يكون مركباً يُثبط نمو الجراثيم دون إيذاء العائل البشري (Human host).

وهذا ما يجب أن يكون واضحاً بذاته، بل إنه الأساس لفهم معظم آليات فعل هذه الأدوية . فيجب أن يؤثر المركب في بعض مظاهر الجراثيم التي لاتكون موجودة لدى الخلايا الثديّة (Mammalian). وسنعود إلى هذا الأمر لاحقاً.

ينبغي أن ينفُذ الدواء الى أنسجة الجسم بغية الوصول إلى الجراثيم.

وهذا أيضاً مرة أُخرى، يجب أن يكون واضحاُ بذاته. مرة أخرى، هذا هو الأساس لمعرفة فيما إذا كان الدواء ممتصاً عن طريق الفم وفيما إذا كان سيعبر الحائل الدموي الدِّماغي (Blood-brain barrier). على سبيل المثال، إذا كان المريض مُصاباً بعدوى السبيل المَعِدي المِعَوي (GI infection)، عندها سوف تُعطي دواً فموياً لا يُمتص بالسبيل المعدي المعوي. وهكذا فقد عُولجت الجراثيم ولم ينل المريض إلا تأثيرات جانبية قليلة. وبطريقة مماثلة، فإن الأدوية التي تُستعمل في

معالجة التهاب السَّحايا (Meningitis) هي التي تعبر الحائل الدموي الدماغي. والدواء الذي يكون فعالاً جداً ضد *المُستَدْمِيَة النَّزلِيَّة (Haemophilus influenzae)* فإنه ليس جيداً للمرضى إذا لم يستطع الوصول إلى الكائنات الحية.

التعاريف (Definitions)

الطيف (Spectrum)- مثلاً ضيِّق (Narrow)، عريض (Broad)، ومديد (Extended) هو مصطلح يُستعمل لنقل الانطباع في الذهن لمجال الجراثيم التي يكون الدواء فعالاً ضدها.

تُسمى الأدوية بضيِّقة الطيف إذا كانت فعالة ضد صنف واحد فقط من الجراثيم. وتُسمى بعريضة الطيف إذا كانت فعالة ضد مجال من الجراثيم. إذا عُدِّل أحد العوامل ذات الطيف الضيِّق كيميائياً (كما هو الحال عند إضافة سلسلة جانبية جديدة)، وأصبح المركب الجديد فعالاً ضد الجراثيم أكثر من المركب الأُم، فيقال عندها عن المركب بأنه يمتلك طيفاً مديداً. وهذا سهل بما فيه الكفاية.

الكابح للجراثيم (Bacteriostatic)- مقابل المُبيد للجراثيم (Bactericidal) كن متأكداً من معرفة الفرق بينهما.

غالباً ما تؤكد الكتب المدرسية بشكل كبير حول فيما إذا كان الدواء يكبح نمو وتَنسُّخ (Replication) الجراثيم (Static-، كابح) أو يبيد عملياً الجراثيم (cidal-، مبيد). إذا كان الدواء كابحاً للجراثيم، فيجب على الجهاز المناعي (Immune system) أن يتم مهمة تخليص الجسم من الغُزاة. ومع ذلك، تُعد هذه المصطلحات نسبية وليست دائماً مضبوطة. إذ أن بعض الأدوية تقتل نمطاً واحداً من (الجراثيم Bugs)، (cidal- مبيد) ويكبح فقط نمو آخر (static-، كابح). وهكذا، لا تركِّز كثيراً من الوقت على هذا الأمر الباكر.

مفاهيم هامة يتوجب فهمها (Important concepts to understand)

تحدث مقاومة الجراثيم لأي مضاد حيوي من خلال الطَفْرَة (Mutation)، أو التلاؤم (Adaptation)، أو النقل الجيني (Gene transfer).

تلقى المجال الكامل للمقاومة الجرثومية مؤخراً اهتماماً كبيراً وملائماً بنفس الوقت. إذ أصبح العديد من الجراثيم مقاوماً للأدوية المتوافرة. ويحتاج الطلاب لمعرفة بعض الأفكار حول آليات المقاومة الجرثومية.

تشرع الجراثيم بالطفرة آنياً بتواتر يُقدر بحوالي 1 في 10 من الخلايا. ومن الممكن للطفرة أن تصنع مقاومة للجراثيم لأحد المضادات الحيوية، أو أنها لا تصنع ذلك.

أما التلاؤم فقد يأخذ عدة طرق. فقد تُعدِّل الجراثيم قبط (Uptake) الدواء من خلال تبدُّلات في غِلالَتها الشحمية عديدة السُّكاريد (Lipopolysaccharid). أو أنها قد تُحسِّن نظام النقل الذي ينزع الدواء من الخلية. وقد تزيد الجراثيم الاستقلاب (Metabolism) عبر مسلك يتجاوز تأثير المضاد الحيوي.

أما النقل الجيني فيحدث من خلال البلازميدات (Plasmids) واليَنقُولات (Transposons) [جزء من الدنا DNA الجرثومي ينقل جيناً لمقاومة الدواء]. البلازميدات هي عناصر جينية (وراثية) خارج الصِبغي (Extrachromosomal genetic elements) (قِطع من الرنا RNA أو الدنا DNA التي ليست جزءاً من الصِبغيات). وهذه يمكن أن تُرمِّز الإنزيمات التي تعطِّل مضادات الجراثيم. تُنقل البلازميدات من جراثيم إلى جراثيم من خلال الاقتران (Conjugation) والتنبيغ (Transduction) [أحد طرق تبادل المادة الوراثية في الجراثيم].

تُعدّ اليَنْقُولات قِطع من المادة الجينية (الوراثية) مع مُتواليات الغَرز (Insertion sequences). فهي تُدمج الصبغ الجيني للجراثيم وتستطيع أيضاً أن تُرَمِّز الإنزيمات التي تعطل مضادات الجراثيم.

يمكن للتفاعلات الضائرة أن تكون أَرجيَّة (Allergic)، أو سامة، أو ذاتية التَّحساس (Idiosyncratic)، أو ترتبط بالتبدّلات في نَبيت (Flora) الجسم الطبيعي.

تصنف التفاعلات الضائرة للمضادات الحيوية إلى فئات عامة. وتنطبق الفئات الثلاث الأولى (أرجيَّة، سامة، ذاتية التحساس) على كل الأدوية. أما الأخيرة (تبدّلات نَبيت الجسم الطبيعي) فهي فريدة للمضادات الحيوية.

تذكرة: التفاعلات ذاتية التحساس هي تفاعلات لاتتعلق بالاستجابات المناعية أو الخواص الدوائية المعروفة. تتضمن الأمثلة على التفاعلات ذاتية التحساس انحلال الدم لدى المرضى المُعْوزين لنازعة هيدروجين الجلوكوز -6- فسفات [(G-6-PD) glucose -6-´ phosphate dehydrogenase] بعد المعالجة بالسلفوناميدات (Sulfonamides)، والاعتلال العصبي المحيطي الذي يتطور بعد إعطاء الإيزونيازيد للذين تكون لديهم الأستلة بطيئة وراثياً (Genitically slow acetylators).

تدل الجملة «التبدّلات في نبيت الجسم الطبيعي» (Alterations in the normal body flora) عادة على التبدلات التي تحدث داخل السبيل المَعِدي المِعَوي (GI tract). وبشكل طبيعي فإن المعي هو العائل (المضيف) للجراثيم الصديقة (غير الممرضة) التي تساعد في هضم الطعام الذي نأكله. وإذا ما أعطي أي عامل مضاد للجراثيم فموياً، فقد يقتل هذه الجراثيم الصديقة. وعندها تستطيع الجراثيم الأخرى التي تقاوم المضاد الجرثومي أن تنمو بشكل مُفرط وتعيد ملء السبيل المعدي المعوي بالجراثيم. تُدعى هذه العدوى الثانوية (Secondary infection) أحياناً عدوى إضافية (Superinfection).

إن المثال الأكثر شيوعاً هو فرط نمو *المِطَثِّيَّة العَسيرة (Clostridium difficile)*. فهي تُنتج ذيفاناً (Toxin) يسبب اضطراباً يُطلق عليه التهاب القولون الغشائي الكاذب (Pseudomembranous colitis). وكما قرأت في كتابك، فمن المحتمل أن ترى تعليقات حول وقوع التهاب القولون بعد استعمال مضاد حيوي مُعيَّن.

تستطيع توليفات (Combinations) من عوامل مضادة للجراثيم أن تأخذ ميزة آليات الفِعل لإنتاج تأثير مُؤَازِر (Synergistic).

إن مجال التوليفات الدوائية هو حيث يُصبح فهم آليات فعل مضادات الجراثيم هاماً. فتستطيع أن تُوَلِّف عوامل ذات مقرات فعل مختلفة.

على سبيل المثال، توليفة أحد مثبطات تخليق البروتينات (وهذه هي من كابحات الجراثيم التي توقف نمو الخلية) مع دواء يؤثر في تخليق جدار الخلية (الذي تتطلبه لأن تنقسم لكي تملك فعلاً ما). هل ترى هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة ليس لها معنى. أن مُثبِّط تخليق البروتين سوف يوقف نمو الخلية ويمنع انقسام الخلية بحيث أن الدواء الثاني سوف لن يكون له تأثير (باستثناء التأثيرت الثانوية المحتملة).

وكمثال آخر، إن دوائين اثنين يثبطان كلاهما إنتاج منتوج استقلابي رئيسي، ولكن في مقرين اثنين مختلفين في مسلك الاستقلاب. هل هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة مفيدة. فالدوائين، تري ميثوبريم (Trimethoprim) والسلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole)، يثبطان تخليق حمض الفوليك (Folic acid) في مراحل مختلفة في المسلك. فهما، بمعنى أو بآخر يُساعد كل منهما الآخر.

خذ المثال الأخير، توليفة من مثبط تخيق جدار الخلية مع دواء يلزم لكي يُبدي مفعولاً بين الخلايا (Intracellularly). هل هذه التوليفة لها معنى؟

هذه التوليفة مفيدة للغاية. فهي تصف توليفة البنسيلينات (Penicillins) والأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides). تُعدِّل البنسيلينات جدار الخلية وتُعزز نفاذ الأمينوجليكوزيدات.

إن اختبار الزرع (Culture) والتحسس (Sensitivity) سيحدِّد التركيز الأدنى المثبِّط للجراثيم.

إن أبسط طريقة لتحديد العامل المضاد للمِكروبات الصحيح هو زرع واستعراف الكائن الحي. ويستطيع المختبر بعد ذلك إجراء اختبار التحسس للكائن الحي مقابل سلسلة من مضادات المِكروبات. فهذه تستطيع تحديد التركيز المثبِّط الأدنى [(Minimum inhibitory concentration;MIC)]، الذي هو أدنى تركيز من الدواء الذي يُثبِّط نمو الكائن الحي. إن الدواء الذي يكون الكائن الحي حساساً أكثر تجاهه يملك التركيز المُثبِّط الأخفض. إن اختبار الزرع والتحسس (C&S) مفيد جداً في انتقاء العامل المضاد للمكروبات الأفضل للاستعمال ولكن يمكن أن يستغرق ذلك عدة أيام، تبعاً لسرعة نمو الكائن الحي.

دعنا الآن ننظر إلى أدوية محددة.

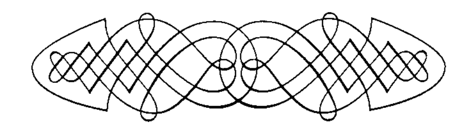
تصنيف مضادات المِكروبات (Classification of antimicrobials)

أصناف الأدوية المضادة للمِكروبات

- مُثبِّطات تخليق الجدار الخلوي
  - بيتا ـ لاكتامات (β-lactams)
    - أزتريونام (Aztreonam)
    - السيفالوسبورينات (Cephalosporins)
    - إيميبينم (Imipenem)
    - البنسللينات (Penicillins)
  - عديدات الببتيد (Polypeptides)
    - باسيتراسين (Bacitracin)
    - ڤانكوميسين (Vancomycin)
- مثبِّطات تخليق البروتينات
  - الأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides)
  - الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)
  - الكليندامِيسين (Clindamycin)
  - الإريثروميسين (Erythromycin)
  - التتراسيكلينات (Tetracyclines)
- مُناهضات الفولات (Folate antagonists)
  - السلفوناميدات والتري ميثوبريم (Sulfonamide, and trimethoprim)
- الكينولونات (Quinolones) وأدوية أخرى
  - الكينولونات
  - مطهرات السبيل البولي

لاحظ كيف ينظم كتابك المدرسي هذه الأدوية. فبعض الكتب تركِّز بشكل رئيسي على البنية (Structure) والأخرى على الآليات (Mechanisms).لاتدع هذا الأمر يشوشك. لاحظ أيضاً أن هناك مجموعتين كبيرتين من الأدوية: مُثبِّطات تخليق

الجـدار الخلـوي ومُـثـبِّطات تخليق البـروتينات. ويرجع هذا الأمـر جـزئيـاً إلى أن الجراثيم لـها جدار خلوي، بينما خـلايا الثـدييَّات لا تملك هذا الجـدار. وأيضـاً، إن للجراثيم وحدات ريباسِيَّة (Ribosomal units) مختلفة عن الخـلايا الثدييَّة. ولذلك، فإن استهداف تخليق جدار الخلية أو البروتين يقتل الجراثيم وليس العائل (Host).



الفصل السادس والعشرين

مُثبِّطات تخليق جدار الخلية

(Inhibitors of cell wall synthesis)

الملامح العامة

البيتا-لاكتامات

البنسلِينات

السيفالوسبورينات

الكاربابينمات

أحاديات الحلقة البيتا لاكتامية (أزتريونام)

عديدات الببتيد

الڤانكوميسين

الباسيتراسين

المَلامح العامة (Genaral features)

تعمل البنسلينات، والسيفالوسبورينات، والڤانكوميسين، والأزتريونام كلها من خلال تثبيط تخليق جدار الخلية الجرثومية.

من المحتمل أنك قد خَمَّنت ذلك من خلال عنوان الفصل. ومع ذلك، هذه هي النقطة الرئيسية حقيقة. إذا استطعت تذكّر هذا الأمر، فأنت تسير في الطريق الصحيح لتتعلم هذه الأدوية.

إن الخطوة النهائية في تخليق (Synthesis) الجدار الخلوي الجرثومي هي الارتباط المتصالب (Cross-linking) لطيقان الببتيدوجليكان المجاورة (Adjacent

peptidoglycan strands) بعملية تدعى نقل الببتيد (Transpeptidation). تُعدّ البنسلينات والسيفالوسبورينات بنيوياً متشابهة مع القسم الانتهائي لطيقان الببتيدوجليكان، وتستطيع التنافس عليها وترتبط مع الإنزيمات التي تُحفِّز ناقلة الببتيد والارتباط المتصالب. تُدعى هذه الإنزيمات بروتينات ربط البنسلينات [Penicillin-binding proteins;PBPs] يؤدي التداخل مع هذه الإنزيمات إلى تشكل جدار خلية ضعيف بنيوياً، وجراثيم ذات أشكال غير طبيعية، وبالنهاية موت الجراثيم.

دعنا، الآن، نُقسِّم مثبِّطات تخليق جدار الخلية إلى مجموعتين اعتماداً على البنية الكيميائية: البيتا ـ لاكتامات وعديدات الببتيد.

البيتا ـ لاكتامات (β-Lactams)

تحوي كل الأدوية في هذه المجموعة حلقة بيتا ـ لاكتام في بنيتها.

عادة، لانهتم كثيراً ببنى الأدوية، ولكننا في هذه الحالة نجري استثناءً ذا أهمية قصوى. تعود هذه الأدوية غالباً إلى مجموعة البيتا ـ لاكتام. وهذا بسبب أنها تملك كلها حلقة بيتا ـ لاكتام في بنيتها الكيميائية، وإن هذه الحلقة البيتا-لاكتامية تجعلها مضادة فعالة للمِكروبات.

تُعطِّل بعض الجراثيم المضادات الحيوية من مجموعة البيتا ـ لاكتام عن طريق إنزيم يفتح حلقة البيتا ـ لاكتام.

تحوي بعض الجراثيم إنزيماً، يُطلق عليه بيتا ـ لاكتاماز (β-lactamase)، يستطيع فتح حلقة البيتا ـ لاكتام (الشكل 26-1). وهذا يقود إلى تعطيل المضاد الحيوي. الطَرز الأكثر شيوعاً في مقاومة الدواء هو نقل بلازميد (Plasmid trasfer) الراموز الجيني (Genetic code) لإنزيم البيتا ـ لاكتاماز.

هناك إنزيمات بيتا ـ لاكتاماز نوعية للبنسللينات ـ تُدعى البنسليناز، وبيتا ـ لاكتاماز نوعية للسيفالوسبورينات ـ تُدعى سيفالوسبوريناز. هل هذا سهل بما فيه الكفاية؟ إن تعطيل هذه الأدوية بالبيتا ـ لاكتاماز هو مشكلة كبيرة وكان محلاً للبحوث المكثَّفة.

حلقة البيا ـ لاكتام

البنسليناز

(الشكل 26-1): نرى هنا حلقة البيتا ـ لاكتام وانفتاحها بواسطة البنسليناز.

إن تعطيل هذه الأدوية بالبيتا ـ لاكتاماز يمكن أن يُعالج حسب أسلوبين: 1- أعطِ مثبِّطاً للبيتا ـ لاكتاماز في نفس الوقت. 2- قم بتعديلات كيميائية في بنية الدواء لتجعله أكثر مقاومة للتعطيل.

يُعدّ حمض الكلاڤولانيك (Clavulanic acid) والسولباكتام (Sulbactam) مُثبطان للبيتا ـ لاكتاماز واللذين يُعطيان معاً مع أدوية البيتالاكتام لأجل زيادة فعاليتها.

ثمة طريق واحد لزيادة فعالية المضادات الحيوية من مجموعة البيتا-لاكتام هو إعطاء مثبِّط البيتا ـ لاكتاماز في نفس الوقت. والمثبطان الأكثر استعمالاً هما حمض الكلاڤولانيك والسولباكتام، وربما تصادف أيضاً التازوباكتام (Tazobactam).

الأسلوب الآخر هو التعديل الكيميائي لبنية المركبات لجعل حلقة البيتا-لاكتام أكثر صعوبة للفتح من قبل الإنزيم.

تعرف الآن الكثير حول البنسلينات والسيفالوسبورينات ونحن حتى الآن لم ندرجهم في قائمة. أنظر؟ هذا حقيقة ليس صعباً كثيراً.

البنسِلينات (Penicillins)

تقسِم معظم الكتب البنسللينات إلى ثلاث أو أربع مجموعات. والمجموعات التي تُصَادف بشكل طبيعي هي تلك التي تُصنع بالعفن (Mold) . وبالباقي هي

مشتقة بالتعديلات (Modifications) الكيميائية للبنسللينات الطبيعية كمحاولة لتحسين الطيف الجرثومي وتحسين المقاومة للبنسليناز (البيتا ـ لاكتاماز (β-lactamase).

نمط البنسللين	الطيف
الطبيعي	
بنسللين -G	طيف ضيِّق (إيجابية الجرام)؛ حساسة للبنسليناز
بنسللين -V	
بنزاثين بن -G (Benzathin pen G)	
المقاوم للبنسليناز	
ميثيسللين (Methicillin)	طيف ضيِّق (إيجابية الجرام)؛ مُخلَّقة لكي تكون مقاومة للبنسليناز
كلوساسيللين (Cloxacillin)	
ديكلوساسيللين (Dicloxacillin)	
نافسيللين (Nafcillin)	
أوكساسيللين (Oxacillin)	
أمينوبنسللينات	
أموكسيسيللين (Amoxicillin)	
أمبيسيللين (Ampicillin)	
طيف مديد	طيف عريض (لها أيضاً فعالية تجاه بعض سلبية الجرام)؛ حساسة للبنسليناز
أزلوسيللين (Azlocillin)	
كاربنسيللين (Carbencillin)	
مزلوسيللين (Mezlocillin)	فعالة ضد الزائفة (Pseudomonas)؛ غير فعالة نسبياً ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام
بيبراسيللين (Piperacillin)	
تيكارسيللين (Ticarcillin)	

بداية، لاحظ أن استعراف البنسللينات من خلال النهاية «سللين» (-cillin)، تحوي المجموعة الأولى البنسللين G وV. وتحوي المجموعة الثانية الأوكساسيلينات الثلاثة. وتبدأ المجموعة الثالثة بالحرفين «أم» -am اللذين يشيران إلى المجموعة الأمينية. وباستثناء الميثسيللين والنافسيللين، فالبقية هي في المجموعة الأخيرة. ومرة أخرى، هذا حقيقة ليس صعباً كثيراً. دعهم كما هم مُصنَّفين حسب الفئات وتذكَّر

المخطط التمهيدي للطيف وبهذا الشكل ستعمل بشكل حَسَن.

يُعدّ الامتصاص الفموي للبنسللينات ضعيفاً؛ ومع ذلك، ثمة بعض الاستثناءات. إذا كان لديك الوقت والطاقة، يمكنك أن تتعلم المركبات الفعالة فموياً. وإن معظم هذه المركبات تعبر الحائل الدموي الدماغي فقط إذا كان ملتهباً. وإذا كان لديك وقتاً أكثر بقليل، أضف إلى هذه المركبات تلك التي تُستعمل في التهاب السحايا (Meningitis).

تُفرغ البنسللينات بالافرازات النُبيبيَّة التي يمكن أن تُحصَر بالبروبنسيد (Probencid).

تُفرغ البنسللينات، القسم الأعظم منها، بالافراز النُبيبي الفعال (Active tubular secrstion). وإن إحصار الافراز النُبيبي هو أسلوب بسيط نسبياً لإطالة فعل الدواء. يمكن إعطاء البروبنسيد بالمشاركة مع البنسللينات، فيُحصِر الإفراز النُبيبي.

التأثيرات الضائرة الأكثر أهمية للبنسللينات كمجموعة هو تفاعل فرط التحسس (Hypersensitivity). وقد يكون **مميتاً**.

يمكن لكل البنسلينات أن تبدي تفاعلات أرجيَّة. وقد قُسمت هذه التفاعلات إلى ثلاثة أنماط: فورية (مباشرة) (Immediate)، ومُعجَّلة (Accelerated)، ومتأخرة (Late). وإن الفورية هي الأكثر وخامة.

تحدث التفاعلات الفورية خلال 20 ثانية بعد الإعطاء بالحقن وتتكون من التوجُّس (Apprehesion)، والحِكة [Itching (Pruritus)]، والمَذَل [(Paresthesia) الاخدرار Numbness) والنَّخر (Tingling)]، والأزيز (Wheezing)، والشَرَق (Choking)، والحمى (Fever)، والوذمة (Edema)، والشَرَى [Urticaria (انتبار (Hive)].وقد تقود إلى هبوط الضغط، والصدمة (Shock)، وفقد الوعي، والموت. ويبدو أن تفاعل فرط التحسس للبنسلينات متواسطاً بأضداد الجلوبولينات المناعية E (IgE antibodies) للمُحدِّدات الصغيرة. تظهر التفاعلات المُعجلة بعد ساعة واحدة إلى 72 ساعة من إعطاء الدواء وتتكون بشكل رئيسي من الشَرَى (الانتبار).

أما التفاعلات المتأخرة فهي أكثر شيوعاً مع البنسللينات نصف التخليقية

(Semisynthretics) وتظهر بعد 72 ساعة إلى عدة أسابيع من إعطاء الدواء. وتتكون بشكل رئيسي من أطفاح جلدية (Skin rashes).

السيفالوسبورينات (Cephalosporins)

لقد صُنِّفت هذه الأدوية حسب أجيال (Generation). وأنه من المحتمل دراسة كل الأسماء، ولهذا ركِّز على الفروق بين الأجيال وحاول أن تدرس ثلاثة أسماء من كل جيل. وقد أدرجت هنا القائمة الأكثر شيوعاً من هذه الأجيال.

نمط السيفالوسبورين	الطيف
الجيل الأول سيفازولين (Cefazolin) سيفالكسين (Cephalexin)	الطيف الضيّق مشابه للطيف الواسع للبنسللينات؛ حساس للبيتا ـ لاكتاماز
الجيل الثاني سيفاكلور (Cefaclor) سيفامندول (Cefamandole) سيفوكسيتين (Cefoxitin)	فعالية متزايدة تجاه الجراثيم سالبة الجرام؛ ثبات متزايد
الجيل الثالث سيفوتاكسيم (Cefotaxime) سيفتازيديم (Ceftazidime) سيفترياكسون (Ceftriaxone)	أوسع في الطيف وأكثر مقاومة للبيتا ـ لاكتاماز
الجيل الرابع سيفيبيم (Cefepime) سيفبيروم (Cefpirome)	فعالية تجاه ايجابية وسلبية الجرام، وخاصة تجاه *الزائفة الزنجارية* *(Pseudomonas aeroginosa)*؛ وتشمل الجراثيم سالبة الجرام التي لها طُرز مقاومة للدواء متعددة

صدِّق أو لاتصدِّق، هذا أكثر مما تحتاج لمعرفته. أضف قليلاً بعض الحقائق الأخرى حول الامتصاص (Absorption)، وستكون قد تقدمت بشكل رائع.

يمكن أن يُعطى بعض هذه الأدوية عن طريق الفم (مثل السيفاليكسين والسيفاكلور). يمكنك تعلّم هذه الأدوية إذا أردت المحاولة.

عموماً، تنفذ سيفالوسبورينات الجيل الثالث (وبعض سيفالوسبورينات الجيل الثاني) عبر الجهاز العصبي المركزي (CNS) ويمكن استعمالها لمعالجة التهاب السحايا (Meningitis).

تُستعمل سيفالوسبورينات الجيل الثالث بشكل كبير في معالجة واتقاء عداوى (Infections) مرضى المستشفيات. أما سيفالوسبورينات الجيل الرابع فهي حديثة جداً. وهي مُصمَّمة لاستهداف الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة (Multiple-drug resistance).

وهي عادة غير سامة نسبياً. وهنا تجد بعض الحقائق لأخذها بعين الاعتبار في التعلّم.

1- يوجد بعض الأرجية المتصالبة (Cross-allergy) مع البنسلينات.

2- إن لبعض السيفالوسبورينات تأثيرات مضادة لڤيتامين K (نزف).

3- تسبب بعض السيفالوسبورينات استجابة مشابهة للتي يُحدثها ثنائي السّلفيرام (Disulfiram-like) بسبب أنها تُقيِّد أكسدة الكحول، مما يؤدي إلى تراكم الاسيتالدهيد (Acetaldehyde)

الكاربابينمات (Carbapenems)

وهي أحدث صنف من المضادات الحيوية من مجموعة البيتا–لاكتام. وتحوي الايميبينم (Imipenem) والميروبينم (Meropenem). وكلاهما يُعطيان عن طريق الحقن داخل الوريد (Intravenously) فقط.

الإيميبينم (Imipenem) مع **السيلاستاتين (Cilastatin)** هو مضاد حيوي من مجموعة البيتا ـ لاكتام ذو طيف عريض.

الإيميبينم هو مضاد حيوي. ويتحلْمَه (Hydrolyzed) بالديببتيداز الكلوي (Renal dipeptidase) في الحافَة الفِرشاتيَّة التجويفية (Luminal brush border) لظِهارة الأنبوب الداني (Proximal tubular epithelium) (والتي هي في الكلية) إلى مُستقْلب سام نوعاً ما والذي يكون غير فعال كمضاد للمكروبات. السيلاستاتين (Cilastatin)يُثبِّط الديببتيداز الكلوي. ولهذا، فإن المركبين الاثنين يُعطيان دائماً مع بعضهما. أما الميروبينم (Meropenem) فهو أكثر ثباتاً تجاه الببتيداز الكلوي ولايحتاج إلى مشاركة إعطاءه مع السيلاستين (Cilastin).

أحاديات الحلقة البيتالاكتامية (أزتريونام) [Monobactams aztreonam]

يشير المُصطلح *أُحادي الحلقة البيتالاكتامية (Monobactam)* إلى البنية الكيميائية لهذا الصنف الجديد من مجموعة البيتا ـ لاكتام. والمركب الوحيد المتوافر حالياً هو الأزوتريونام (Aztreonam).

الأزتريونام (Aztreonam) دواء ممتاز للجراثيم سالبة الجرام الهوائية (Aerobic gram-negative)؛ بما فيها *الزوائف (Pseudomonas)*، لكنه غير فعال ضد الجراثيم إيجابية الجرام.

يُعدّ الأزتريونام مثالاً للطيف الضيِّق وعالٍ المقاومة لفعل البيتالاكتاماز. وله طيف غير عادي، خاصة عند المقارنة مع مجموعات البيتا ـ لاكتام الأخرى، ولهذا فإنها لفكرة جيدة أن تُخزِّن هذا الأمر في مخزون ذاكرتك. أما التيجيمونام (Tigemonam) فهو أحد الأدوية التجريبية في هذا الصنف.

عديدات الببتيد (Polypeptides)

إن هذين المثبِّطين لتخليق الجدار الخلوي الاثنين الأخيرين لايُعدان من مركبات البيتا ـ لاكتام، بل هما من عديدات الببتيد.

الڤانكوميسين (Vancomycin)

الڤانكوميسين ومشابهه القريب الأحدث، التيكوبلامين (Ticoplamin)، هما من الببتيدات السكرية (Glycopeptides) التي تثبِّط تخليق الجدار الخلوي بمنع بَلمَرَة (Polymerization) الببتيدوجليكانات الحلقية.

يُعدّ **الڤانكوميسين (Vancomycin)** فعالاً فقط ضد الجراثيم إيجابية الجرام. ويُمتص بشكل ضعيف جداً عن طريق الفم.

كان الڤانكوميسين يعتبر «الرصاصة الفضيَّة» (Silver bullet) للمكوَّرات العُنقودية المقاومة للميثيسيلين (Methicillin-resistant staphylococci). أما الآن فقد أصبحت العُنقوديات مقاومة للڤانكوميسين.

يمكن أن يسبب الڤانكوميسين تسمماً أُذُنياً (Ototoxicity) معتمداً على الجرعة، والذي يؤدي إلى الطنين (Tinnitus)، والصَمَم للتوترات العالية، وفَقْد السمع، ومن المحتمل الصَمَم. وهذا الأمر سبباً كافياً لتحفظه في الذاكرة.

الباسيتراسين (Bacitracin)

وهو الأخير من مثبِّطات تخليق الجدار الخلوي. وهوليس من مركبات البيتا ـ لاكتام، بل هو مزيج من عديدات الببتيد.

الباسيتراسين (Bacitracin) هو مزيج من عديدات الببتيد يثبِّط تخليق الجدار الخلوي. ويُستعمل موضعياً.

يرتبط الباسيتراسين مع الحامل الشحمي الذي ينقل طلائع (Precursors) جدار الخلية إلى جدار خلية نامي. ولهذا، يمكن أن يُصنَّف كمثبِّط لتخليق جدار الخلية. وبسبب أن للباسيتراسين سمية كلوية (Nephrotoxicity)، فإنه يُستعمل فقط موضعياً.



الفصل السابع والعشرين
مُثبِّطات تخليق البروتين
(Protein synthesis inhibitors)

الملامح العامة

الأمينوجليكوزيدات

التتراسيكلينات

الماكروليدات

الكلورامفينيكول

الكليندامِيسين

المَلامح العامة (Genaral features)

ترتبط مثبطات تخليق البروتين إما مع الوُحَيدَات الريبوسومية (الريباسية) 30s أو 50s (s30s or 50s ribosomal subunit) وتتداخل مع انتساخ (Transcription) الرنا المِرسال (mRNA) إلى بروتين.

تختلف الوحيدت الريبوسومية الجرثومية عن تلك الثديِيَّة. وهذا يؤخذ بعين الاعتبار لانتقائية الأدوية تجاه الجراثيم.

تشمل أصناف مُثبطات تخليق البروتين:

* الأمينوجليكوزيدات (المبيدة للجراثيم)
* التتراسيكلينات
* الماكروليدات (على سبيل المثال، الإريثروميسين)
* الكلورامفينيكول
* الكليندامِيسين

ترتبط أسماء هذه الأصناف من الأدوية بالبنية الكيميائية للمركبات في كل مجموعة. وتُعدّ الأمينوجلكوزيدات **فقط** كمبيدة للجراثيم (Bacterisidal)؛ والبقية هي كابحات جراثيم (Bacteriostatic). وهذا يقع في أسفل القائمة غير الهامة، ولكن ليس من الصعب كثيراً تذكّرها.

تتعلق المقاومة لهذه الأدوية بإنقاص قبط (Uptake) الأدوية أو تعديل الوُحَيدَات الريبوسومية.

لاحظ أن هذه الأدوية تتطلب الارتباط مع بروتين داخل الخلايا (Intracellular) الوُحَيدَات الريبوسومية (Ribosomal subunit). ولهذا، تحتاج الأدوية لأن تدخل إلى داخل الخلية. والطريق الرئيسي للمقاومة للجراثيم هو حَصر حركة الأدوية الى داخل الخلية.

الأمينوجليكوزيدات (Aminoglycosides)

الأمينوجليكوزيدات	
الجنتاميسين (Gentamycin)	النيوميسين (Neomycin)
التوبراميسين (Tobramycin)	النيتلميسين (Netilmicin)
الأميكاسين (Amikacin)	الستربتوميسين (Streptomycin)
الكانامـيـسين (Kanamycin)	

لاحظ أن أسماء هذه الأدوية كلها تنتهي بـ «ميسين» (-mycin)، أو (_micin)، باستثناء الأميكاسين (Amikacin). ومع ذلك، فقد رمت الشركات الدوائية عليك كرة منحنية هنا، بسبب أن دواء الكليندامايسين (Clindamycin) وكل الماكروليدات (الإريثروميسين، الكلاريثروميسين...) تنتهي أيضاً بـ «ميسين» (_mycin)، وهكذا خذ وقتك لمقارنة قائمة الأسماء هنا مع تلك القائمة المُتضمنة لاحقاً في الفصل. كن متأكداً من أنك هنا تستطيع تمييز أي اسم خاص لأي صنف يعود.

تهتم بعض الكتب المدرسية وبعض المدرسين بامتلاك الطلاب معرفة أية أدوية

من الصنف ترتبط مع أية وُحَيْدَات ريبوسومية. ومع ذلك، إن هذا الأمر ليس مهماً بدرجة أولية. إذا كنت تعرف ذلك مسبقاً، حاول أن لاتنساه. إذا كنت لم تزل تكافح من أجل فهم مضادات المكروبات في هذه المرحلة، أجّل هذه النقطة لما بعد.

تُعدّ الأمينوجليكوزيدات مضادات مكروبية عريضة الطيف. ومع ذلك فإن الجراثيم اللاهوائية (Anarobic) هي بشكل عام مقاومة لها.

تستخدم بعض الجراثيم نظام نقل يعتمد على الأكسجين لجلب الأمينوجليكوزيدات إلى داخل الخلية. الجراثيم اللاهوائية (التي لا يكون الاستقلاب لديها معتمداً على الأُكسجين) لاتملك مثل هذا النظام. ولهذا، فإنها بشكل عام مقاومة للأمينوجليكوزيدات.

تُمتص الأمينوجليكوزيدات بشكل ضعيف في السبيل المَعِدي المِعَوي.

يتوجب أن تُعطى معظم الأمينوجليكوزيدات عن طريق الحقن (Parenterally). فهي مركبات عالية القطبية (Polar) ولاذوَّابة نسبياً في الدُهن (Fat) وهي لاتنفذ بشكل فوري إلى معظم الخلايا دون مساعدة من البنسللينات أو من أي نظام للنقل.

استخدم التآزر (Synergism) بين البنسللينات والأمينوجليكوزيدات الذي تم ذكره في المقدمة للمعالجة الكيميائية (أنظر الفصل 25). تسبب البنسللينات شُذوذات (Abnormalities) في جدار الخلية مما يسمح للأمينوجليكوزيدات لأن تدخل إلى داخل الجرثومة.

تسبب الأمينوجليكوزيدات سمية أُذُنية وسُميَّة كلوية وسمية عصبية عضلية.

إن هامش المأمونية (Safety) مع هذه الأدوية صغير. وهذا يعني أن التركيز السَّام هو أعلى بقليل فقط من التركيز العلاجي.

يمكن أن يكون الانسمام الأُذُني قَوقَعياً (Cochlear)، [سَمعياً (Auditory)] ودِهليزياً (Vestibular) كلاهما. تشمل الأعراض الطنين (Tinnitus) والصَمَم، والدُّوار (Virtigo) أو عدم الاستقرار (Unsteadiness) في المِشْيَة، وفقد السمع للتوترات العالية (High-frequency). تنتج السميَّة القَوقَعيَّة من تخرب انتقائي

للخلايا المُشعَّرة الخارجية في عضو كورتي (Organ of Corti).

تتعلق السمية الكلوية بالقبط السريع للدواء من قبل خلايا الأنبوب الداني. وعندها تموت خلايا الأنبوب الداني. والسُميَّة الكلوية الحادة قابلة للإصلاح (قابلة للعكس).

تنتج السُميَّة العصبية من إحصار الإطلاق السابق للمشبك (Presynaptic release) للأسيتيل كولين في المَوْصِل العصبي العضلي. وهناك أيضاً بعض الإحصار خلف المشبك (Postsynaptic). وهذا يقود إلى الضعف ويمكن أن يقود إلى خمود تنفسي.

التتراسيكلينات (Tetracyclines)

التتراسيكلينات
تتراسيكلين (Tetracycline)
كلورتتراسيكلين (Chlortetracylcline)
ديميكلوسيكلين (Demeclucycline)
دوكسي سيكلين (Doxycycline)
مينوسيكلين (Minocycline)
أوكسي تتراسيكلين (Oxytetracycline)

من السهل تمييز أسماء هذه الأدوية، بسبب أنها تنتهي بـ «سيكلين» (cycline-)، وبالمشابهة مع الأمينوجليكوزيدات، فإن التتراسيكلينات تتراكم في الهَيولى (Cytoplasm) بواسطة نظام نقل معتمد على الطاقة. ونظام النقل هذا لايتواجد في الخلايا الثديِّة. تحدث المقاومة للتتراسيكلينات عندما تتحول الجراثيم بطفرة تحدث عليها مما يجعلها غير قادرة على مُراكَمة الدواء.

التتراسيكلينات هي مضادات حيوية واسعة الطيف.

تُعدّ التتراسيكلينات مفيدة في معالجة الكائنات الحية المُخيَّرة (Facultative organisms)، سالبة الجرام وايجابية الجرام واللاهوائيات (Anaerobes).

وُجد للتتراسيكلينات أيضاً استعمال في الأمراض الريكتسيَّة (Rickettsial) (حُمّى الجبال الصخريَّة المبقَعّة)، وأمراض المُتدَثِّرات (Chlamydial)، والكُوليرا (Cholera)، وداء لايم (Lyme's disease) [المُلتويات (Spirochtes)] والالتهاب الرئوي بالمقطورات (Mycoplasma pneumonia).

لاحظ أن التتراسيكلينات مفيدة في معالجة بعض أمراض (Oddball)، وبشكل خاص الريكِتسيَّة والمُلتويات.

الطعام يُخِلّ بامتصاص التتراسيكلينات.

الطعام يُخِلّ بامتصاص التتراسيكلينات باستثناء الدوكسي سيكلين والمينوسيكلين. تُشكل التتراسيكلينات خُلابات (Chelates) لاذوابة مع الكالسيوم، والمغنزيوم، ومعادن (Metals) أخرى. ولهذا لايُنصح باستعمال مضادات الحموضة (Antacids) عند تناول التتراسيكلينات.

تترابط التتراسيكلينات بظهور تلوين في الأسنان. وتأخّر في نمو العظم، والتحسس الضوئي (Photosensitivity).

تتعلق التأثيرات الثانوية الرئيسية للتتراسيكلينات بتضمينها (Incorporation) في داخل الأسنان والعظم. وتسبب تبدّل لون الأسنان وتستطيع تأخير نمو العظم. ولهذه الأسباب، فإنه لا يُنصح بها للاستعمال عند الأطفال أو النساء الحوامل. وهناك إصابات متزايدة بتفاعل حَرق شمسي غير طبيعي عند الذين يأخذون التتراسيكلينات.

الماكروليدات (Macrolides)

مرة أخرى، يأتي الاسم من بنية الأدوية في هذا الصنف.

الماكروليدات

إريثروميسين (Erythromycin)

أزيثروميسين (Azithromycin)

كلاريثروميسين (Clarithromycin)

من السهل تمييز أسماء هذه الأدوية بسبب أنها كلها تنتهي بـ «روميسين» (-romycin)، ومعظمها بـ «ثروميسين» (-thromycin)، ولهذا، فإنها يجب أن تكون قابلة للتمييز آنياً عن الأمينوجليكوزيدات التي تنتهي بـ «ميسين» (-mycin).

عموماً، يُمتص الإريثروميسين وأقرباؤه عن طريق الفم، رغم تداخل الطعام. وإنها تنفرغ في الصفراء (Bile).

يُعدّ الإريثروميسين وأقربائه ذوي استعمال خاص في معالجة المرضى المصابين بعداوى المفطُورات (Mycoplasma)، والالتهاب الرئوي (Pneumonia)، وداء الفيالقة (Legionnaire's disease)، وعداوى المُتَدَثِّرات، والدفتريا (Diphtheria)، والشاهوق (السعال الديكي) (Pertussis).

تتنوع الكُتب إلى حد ما عند تعيينها للإريثروميسين *كدواء الاختيار (Drug of choice)* لبعض هذه الأمراض. دقق في كتابك المدرسي أو في ملاحظات الصف وألق الضوء على هذه الأمراض التي تحتاج لمعرفتها. لاحظ أنه يقع العديد من هذه الأمراض في مجموعة عداوى (Oddball).

قارن وأظهر الفرق بين التتراسيكلينات والإريثروميسين. إذا لم تستطع أن تتذكر وإن سألك أحدهم عن دواء الاختيار للريكتسيات أو داء الفيالقة، خمِّن التتراسيكلين أو الإريثروميسين. ومن المفضل، ادرس هذه الاستعمالات القليلة وغير العادية. أحد مقويات الذاكرة الذي يُستعمل أحياناً لتذكّر الكائنات الحية التي يكون لها الإريثروميسين دواء الاختيار هو الجملة: Legionnaire Camp on My) Border) (معسكر الفيالقة على حدودي) أي الفَيلَقيَّة *(Legionnella)*، العَطيفة

(Campylobacter)، المفطورة *(Mycoplasm)*، (البورديتيلَة) *(Bordetella)*.

للمكروليدات تأثيرات ثانوية خطيرة قليلة. ولا يستحق أي منها أن يُذكر في إطار معيَّن. الانزعاج المَعدي المِعوي هو الشائع، ولكنك ستخمِّن ذلك كل مرة، أليس كذلك؟

الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)

الكلورامفينيكول هو مضاد حيوي عريض الطيف، وفعال ضد معظم الجراثيم الهوائية واللاهوائية، باستثناء *الزائفة الزنجارية (Pseudomonas aeruginosa)*.

> يترابط استعمال **الكلورامفينيكول (Chloramphenicol)** مع خمود نقي العظم (Bone marrow) وفقر الدم اللاتنسجي (Aplastic) الذي يكون عادة مميتاً.

يُترك استعمال الكلورامفينيكول لمعالجة العداوى المهدّدة للحياة بسبب تأثيراته الضائرة (Adverse) الخطيرو والمهددّة للحياة. وقد تم التبليغ عن الجرعة المرتبطة بإحداث خمود نِقي العظم وفقر الدم القابل للعكس المرتبط بالجرعة. يمكن أن يحدث فقر دم لاتنسُّجي ذاتي التحساس (Idiosyncratic aplastic anemia) وهو عادة **مميت**.

> يُسبب **الكلورامفينيكول** إحداث مُتلازمة الطفل السنجابي (Gray baby syndrom)، والتي هي دائماً مميتة.

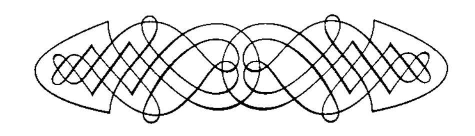
يُمتص الكلورامفينيكول فموياً، وينفذ إلى السائل النُّخاعي (CSF)، ويُعطَّل في الكبد بواسطة الاقتران. والأطفال الذين تكون لديهم مقدرة منخفضة لاقتران الكلورامفينيكول، ترتفع مستوياته في الدم. ويحدث لديهم تمدُّد بطني، وقُياء، وزُراق (Cyanosis)، وانخفاض حرارة، وتنفس متناقص، وانخماص مغيِّر للقطر الوعائي (Vasomotor collapse).

الكليندامي‍سين (Clindamycin)

تدعي هذه الأدوية (الكليندامـيسين واللينكومـيسين) أحياناً اللينكوزامـيدات (Lincosamides) اعتماداً على بنيتها الكيمـيائية. لاحظ أنها تنتهي بـ (ميسين) (-mycin)، ولكنهـا لاترتبط بالأمـينوجليكوزيدات أو الماكـروليـدات. يسـتـعـمل اللينكومـيسين (Lincomycin) نادراً، ولهـذا ركّز على تذكّر الكليندامـيسين. إن الفعالية المضادة للمِكروبات للكليندامـيسين مشابهة لتلك التي للإريثروميسين.

ينفذ الكليندامـيسين إلى مـعظم الأنسـجة، بما فـيها العظم. وله فـعـالية ضـد الجراثيم اللاهوائية.

أُدرج الكليندامـيسين كـدواء الاخـتـيـار لعـداوى السـبـيل المَعـدي المِعـوي اللاهوائية. يترابط استعمال الكليندامـيسين مع التـهاب القُولون الغشائي الكاذب (Pseudomembranous colitis)، بسبب مقاومة *المِطَثيَّة العسيرة (Clostridium difficile)* للكليندامـيسين.



الفصل الثامن والعشرين

مُناهِضَات الفولات

(Folat antagonists)

آلية الفعل

المَلامح المنتقاة

آلية الفعل (Mechanism of action)

بغية فهم آلية فعل هذا الصنف من الأدوية، نحتاج أولاً إلى مراجعة تخليق حمض الفوليك (Folic acid) (الشكل 28-1). الجراثيم لاتستطيع أن تمتص حمض الفوليك، بل يجب صُنعه اعتباراً من (PABA) حمض البارا ـ أمينو بنزويك (Para-aminobenzoic acid)، والبتيريدين (Pteridine)، والجلوتامات (Glutamate). بالنسبة للبشر، يُعد حمض الفوليك ڤيتاميناً، ولا نستطيع تخليقه. وهذا مما يجعل مسلك الاستقلاب هدفاً جميلاً وانتقائياً للعوامل المضادة للمكروبات.

السلفوناميدات (Sulfonamides) والتريميثوبريم يُثبِّطان تخليق الفولات في مقرين مختلفين.

السلفوناميدات مشابهة بنيوياً لحمض البارا ـ أمينوبنزويك (PABA) وتقيِّد تضمين حمض البارا ـ أمينوبنزويك في حمض ثنائي هيدروالبتيروئيك (Dihydrpteroic). والتريميثوبريم يمنع اختزال ثنائي هيدروفولات (Dihydrofolate) إلى رباعي هيدروفولات (Tetrahydrofolate) من خلال تثبيط مُخْتَزِلة إنزيم ثنائي هيدروفولات.

COOH

H_2N + N N

N N CH_3

NH_2 CH

مُــخْــتَــزِلَة ثنائي

هيــدروبــتــيــروات

حمض البترويك

حــمض بـارا -
أمينوبنزويك

مجموعة البتيرين

مُــخْــتَــزِلَة ثنائي

هيدروفولات

FH_4

FH_2

حمض الفوليك

ثنائي هيدروفولات

رباعي هيدروفولات

(الشكل 28-1): يُمثل هذا الشكل تخليق حمض الفوليك، للمراجعة.

يوجد هذا الإنزيم عند البشر، ولكن التريميثوبريم له أُلفة منخفضة للإنزيم البشري. وهناك أمثلة أخرى لمثبِّطات مُختزلة الفولات سندرسها لاحقاً [البيريمثامين (Perimethamine)] والميثوتريكسات (Methotrexate).

إن مشاركة السلفوناميدات مع التريميثوبريم لها فعل تآزري (Synergistic). ويستعملان نادراً كل بمفرده. السَلفاميثوكسازول هو سَلفوناميد يُستعمل بالمشاركة مع التريميتوبريم بسبب أن لهما عمري نصف (Half-lives) متوافقين.

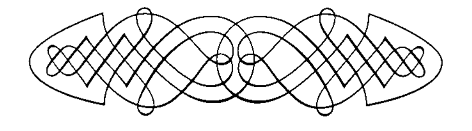
مُناهِضَات الفولات	
السلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole)	سلفاديازين (Sulfadiazine)
التريميثوبريم (Trimethoprim)	سلفابيريدين (Sulfapyridine)
الكو - تريموكسازول (Co-trimoxazole)	سلفاسالازين (Sulfasalazine)
السلفيسوكسازول (Sulfisoxazole)	سلفاسيتاميد (Sulfacetamide)

وهناك سلفوناميدات أخرى، دقق في كتابك المدرسي من فضلك. لاحظ أن السلفاسالازين هو أيضاً يُستعمل لمعالجة أمراض الأمعاء الالتهابية (أنظر الفصل 24).

ملامح منتقاة (Selected features)

إن مضادات الفولات هذه هي عوامل عريضة الطيف فعالة ضد الكائنات الحية إيجابية الجرام وسالبة الجرام.

تدعى مشاركة السلفاميثوكسازول مع التريميثوبريم كو ـ تريموكسازول (Co-trimoxazole)، ومن المحتمل أنها الأكثر استعمالاً من هذه المجموعة. فهي تستعمل لمعالجة عداوى المسلك البولي والالتهاب الرئوي بالمتَكَيِّسَة الجُؤجُوئيَّة *(Pneumocystis carinii* pneumonitis*)* وغيرها.





الفصل التاسع والعشرين

الكينولونات ومطهرات المسلك البولي

(Quinolones and urinary tract antiseptics)

الأدوية في هذه المجموعة

الكينولونات

الميثينامين

الأدوية في هذه المجموعة (Drugs in this group)

تُعد الكينولونات مجموعة مضادة للجراثيم جديدة نسبياً حيث كانت بالأصل مستخدمة لمعالجة المرضى المصابين بعداوى المسلك البولي بشكل أولي. ولهذا تجمّع العديد من الكتب هذه الأدوية مع بعضها.

الكينولونات

سيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)	أوفلوكساسين (Ofloxacin)
اينوكساسين (Enoxacin)	سبارفلوكساسين (Sparfloxacin)
ليڤوفلوكساسين (Levofloxacin)	تروڤافلوكساسين (Trovafloxacin)
نورفلوكساسين (Norfloxacin)	

الكينولونات

حتى الآن، أنه من السهل تعرُّف أسماء الأدوية في هذه المجموعة. ومن المأمول أن الأدوية التي ستظهر في السنوات القادمة سوف تكون سهلة التعرّف أيضاً.

تمت دراسة هذه الأدوية في فئة منفصلة لأن لها بنية مختلفة وآلية فعل مختلفة. فهي تُثبِّط جيراز الدنا (DNA gyrase)، وبالتالي، تخليق الدنا(DNA).

إن جيراز الدنا هو إنزيم جرثومي مسؤول عن انفكاك (Unwinding) وفرط التفاف (Supercoiling) الدنا (DNA). وهذا هو الصنف الوحيد من مضادات الجراثيم الذي يُثبِّط تكرُّر (تنسُّخ) الدنا (DNA replication). وهنا أسلوب أكثر شيوعاً لمضادات الڤيروسات والأدوية المضادة للسرطان.

تثبِّط الكينولونات تخليق الدنا (DNA) من خلال فعل نوعي على جيراز الدنا (DNA gyrase).

اعتُبرت هذه الأدوية على أنها عوامل مضادة للجراثيم عريضة الطيف. وقد كان حمض الناليديكسيك (Nalidixic acid) الدواء الأول المتوافر بكونه مطهراً فعالاً للمسلك البولي (حيث يُعقم البول). والأدوية الأحدث في هذه المجموعة مفيدة لمجال واسع من العداوى الجرثومية، بما فيها عداوى المسلك التنفسي السفلي، وعدواى العظام والمفاصل، والتهاب البروستاتة. وبعضها فعال ضد *الزائفة الزنجارية* *(Pseudomonas aeruginosa)* وفعالة عن طريق الفم.

الاستعمال الأكثر شيوعاً لهذه الأدوية هو في عداوى المسلك البولي.

وقد وُجد أن للعديد من هذه العوامل استعمالاً في التوقية والمعالجة للمرضى المصابين بإسهال المُسافر.

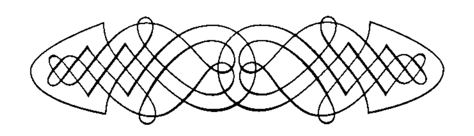
ونظراً لأن هذه الأدوية جديدة نسبياً. فإن الاستطبابات لاستعمالها يمكن أن تتبدل مع السنين إذ سيستمر ظهور عوامل جديدة.

الميثينامين (Methenamine)

إذا كنت تنوء بحمل كبير حتى هذه النقطة، فتجاوز هذا الدواء. فالميثينامين هو مثال مثير لطليعة دواء (Prodrug) فالمركب الأصلي ليس فعالاً. ففي وسط حامضي من الباهاء (pH)، يتحلْمَه إلى الأمونيا والفورمالدهيد. ويُعدّ الفورمالدهيد مميتاً للجراثيم.

يُستقلب الميثينامين إلى الفورمالدهيد والأمونيا ويستعمل في عداوى المسلك البولي.

ولهذا، فهذا دواء مبيد للجراثيم آخر. يُعطى الميثينامين عادة بشكل ملح لحمض للمحافظة على باهاء (pH) البول أقل من 5.5، والذي يُعدّ حيوياً للاستعمال الفعال للميثينامين.





الفصل الثلاثون

الأدوية المستعملة في التدرن والجُذام

(Drugs used in tuberculosis and leprosy)

تنظيم الصنف

الإيزونيازيد

الريفامبين

البيرازيناميد

الإيثامبوتول

الدابسون

تنظيم الصنف (Oranization of class)

تُعدّ المُتَفَطِّرات (Mycobacteria) التي تسبب التدرُّن (السُلّ) ذات نمو بطيء جداً، ولهذا فإنه يتوجب الاستمرار بالمعالجة لمدة طويلة من الزمن نسبياً. وبغية منع صَحو (Emergence) الذراري المقاوِمة (Resistant strains) فإنه من الحيوي استخدام معالجة توليفية (Combination therapy) مع عاملين اثنين (وحتى أربعة) على الأقل والتي يكون الجرثوم تجاهها حساساً.

تُقسم هذه الأدوية غالباً إلى مجموعتين: أدوية الخط الأول (First-line) وأدوية الخط الثاني(Second-line) ولأجل معظم الغايات، فإن معرفة أدوية الخط الأول تُعد كافية. إذا قررت أن تتخصص في الأمراض العدوائية أو في معالجة التدرن، عندها فإن العمل على معرفة الأدوية الأخرى مهماً.

أدوية الخط الأول	أدوية الخط الثاني
ايزونيازيد (Isoniazid)	حمض أمينوساليسيليك (Aminosalicylic acid)
بيرازيناميد (Pyrazinamide)	كابريوميسين (Capreomycin)
ريفامبين (Rifampin)	إيثيوناميد (Ethionamide)
إيثامبيوتول (Ethambutol)	كاناميسين (Kanamycin)
ستربتوميسين (Streptomycin)	كينولونات (Quinolones)
	ريفابوتين (Rifabutin)
	ڤيوميسين (Viomycin)

لقد تم تغطية الستربتوميسين بشكل أكثر تفصيلاً في الفصل السابع والعشرين، ولهذا فلن ندرسه الآن مرة أخرى. إن مدة نظام الاختيار للمعالجة حالياً (وهو خاضع للتبديل) هي شهرين اثنين من الإيزونيازيد، والريفامبين، والبيرازيناميد، تُتبع بالإيزونيازيد والريفامبين لمدة أربعة أشهر. وأحياناً يُضاف الإيثامبيوتول إلى نظام الشهرين البَدئيين.

الإيزونيازيد (Isoniazid)

يُثبِّط **الإيزونيازيد (Isoniazid)** تخليق الأحماض الميكوليكيَّة (Mycolic acids).

يملك الإيزونيازيد بنية بسيطة جداً. ويعمل على المتفطرات من خلال تثبيط تخليق الأحماض الميكوليكيَّة الموجودة بشكل فريد في المتفطرات. إن الأحماض الميكوليكيَّة هي من مكونات غلاف الخلية الجرثومية.

هناك من هم سريعي وبطيئي الأستلة (Acetylators) للإيزونيازيد (Isoniazid).

من المحتمل أنك سمعت مسبقاً بذكر الأشخاص سريعي وبطيئي الأستلة (Fast and slow acetylators). وهذه سِمة مُحدَّدة وراثياً. فالأستلة (Acetylation) هي مسلك استقلابي للعديد من الأدوية، ولكن هذا المسلك هو من الأهمية بمكان للإيزونيازيد. فالإيزنيازيد له عمر نصفي أقصر لدى سريعي الأستلة.

يترابط استعمال الإيزونيازيد (Isoniazid) مع سمية كبدية (Hepatotoxicity) واعتلال عصبي محيطي.

إن التهاب الكبد (Hepatitis) هو التأثير الجانبي الأكثر وخامة للإيزونيازيد. ويحدث الخلل الوظيفي للكبد بالإيزونيازيد (حسب قياسه باختبارات وظائف الكبد) عند 10 إلى ٪ 20 من المرضى، ويزداد وقوع ذلك مع العمر. والخلل الوظيفي للكبد قابل للعكس (Reversible) لدى معظم المرضى.

ينتج الإعتلال العصبي المحيطي من عَوَز البيريدوكسين (Pyridoxin deficiency). ويمكن تصحيحه بإضافة البيريدوكسين.

يُعدّ الإيزونيازيد (Isoniasid) *دواء الاختيار* في الوقاية الكيميائية (Chemoprophylaxis) عند المُتحوِّلين الحديثين (Recent convertors).

إذا كان الشخص قد كانت اختباراته للتدرن (TB) سلبية (اختبار [PPD] بمشتق بروتيني منقى) في السابق، وبعد سنة أصبحت إيجابية، يُقال عن ذلك الشخص أنه مُتحوِّل (Convertor). فالتوصيات الحالية (بالطبع، خاضعة للتبدّل) هي أن ذلك الشخص يخضع للمعالجة بالإيزونيازيد لمدة 6 إلى 12 شهر، طالما لايوجد هناك بيِّنة للمرض الإكلينيكي، مثل صورة صدر بأشعة -X إيجابية.

الريفامبين (Rifampin)

يُثبِّط **الريفامبين (Rifampin)** تخليق الدنا (DNA) بتشكيل مركب ثابت مع بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا (DNA).

يرتبط الريفامبين مع الوُحَيْدَات بيتا(β) للإنزيم، بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. والمركب الريبي الذي تشكّل غير فعال، ولهذا يُحصِر تخليق الرنا (الحمض النووي الريبي (RNA). تنتج المقاومة للريفامبين من طفرة ذات خطوة واحدة (Single-step mutation) والتي تؤدي إلى تبدل في الوُحَيدات بيتا(β). والريفامبين ليس فعالاً فقط ضد التدرن، إنما أيضاً فعال ضد الجراثيم إيجابية وسالبة الجرام.

يُستَقْلَب الريفامبين (Rifampin) في الكبد وهو مُحَرِّض فَعول لإنزيم P-450. ويمكن أن يُسبب التهاب الكبد ويمكن أن يُلوِّن الإفرازات باللون الأحمر البرتقالي.

يتم نزع الأسيتيل (Deacetylated) للريفامبين في الكبد ليتحول إلى مُستقلَب فعّال. ويمكن أن يحدث التهاب الكبد المُحرَّض بالدواء الذي يؤدي إلى اليَرَقان (Jaundice) . إضافة لذلك، يُحرِّض الريفامبين إنزيمات P-450 الصغروية (Microsomal). وهذا الأمر يمكن أن يؤدي إلى استقلاب متزايد لأي دواء آخر يُستقلب أيضاً بهذا النظام.

يمكن للريفامبين أن يُلون البول، والبراز، واللُعاب، والعَرَق، والدموع باللون الأحمر البرتقالي. وقد يدخل اللون إلى العدسات اللاصقة (Contact lenses).

يُعدّ الريفابوتين (Rifabutin) مُضاهئاً (Analogue) للريفامبين وله بعض الفعالية ضد *المُتَفَطِّرة السُّلِّيَّة (Mycobacterium tuberculosis)* المقاومة للريفامبين.

البيرازيناميد (Pyrazinamide)

> **البيرازيناميد (Pyrazinamide)** فعال فقط ضد المُتَفَطِرات السلية. ويزيد مستويات حمض اليوريك المصلية (Serum uric acid).

إن آلية فعل البيرازيناميد غير معروفة، والبيرازيناميد فعّال بشكل خاص ضد الجراثيم داخل الخلايا. يحدث فرط حمض يوريك الدم (Hyperuricemia) لدى كل المرضى، ولكن الإصابة بالنِقرِس الأكلينيكي (السريري) (Clinical gout) نادرة. ويترابط استعمال البيرازيناميد أيضاً مع سُميَّة كبدية.

الإيثامبيوتول (Ethambutol)

> يمكن أن يسبب الإيثامبيوتول التهاب العصب العيني (Optic neuritis).

أن آلية فعل الإيثامبيوتول غير معروفة، ويُعد آخر أدوية الخط الأول الفَعُولة. ومع ذلك، فله تأثير ضائر مثير للانتباه يحدث غالباً عند الفحوص. الإيثامبيوتول يسبب التهاب العصب العيني، مما يؤدي إلى فَقد الإبصار المركزي ويُخلّ بالمقدرة على التمييز بين اللونين الأحمر والأخضر. يمكن للإيثامبيوتول أن يُزيد مستويات حمض اليوريك المصلية كنتيجة للتصفية الكلوية (Renal clearance) الناقصة

لليورات(Urate). ويمكن أن تقود مستويات المصل الزائدة من حمض اليوريك إلى الإصابة بالنِقرِس.

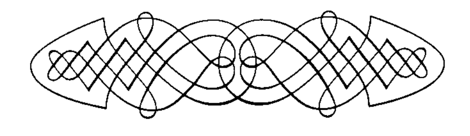
الدابسون (Dapsone)

إن معالجة الجذام هي باحة متخصصة جداً.

يُعدّ **الدابسون (Dapsone)** الدعامة الأساسية في معالجة الجُذام (Leprosy).

لقد كان الدابسون ولسنوات عديدة الدعامة الأساسية في معالجة المرضى المصابين بالجذام. ومع ذلك، فإن التوصيات الحاليّة (مرة أخرى، خاضعة للتبدّل) هي إمكانية معالجة كل أشكال الجُذام بتوليفة من الأدوية. الدابسون هو مضاهِئ بنيوي لحمض البارا ـ أمينوبنزويك (PABA) ومُثبِّط تنافُسي لتخليق حمض الفوليك.

الريفامبين هو دواء فعال ضد الجُذام وكذلك دواء فعال ضد التدرن. حقيقة مثيرة: إن الثاليدوميد (Thalidomide)، الدواء الماسخ (Teratogenic drugs)، هو الدواء الأكثر فعالية لمعالجة الجذام العقدي الحُمامي (Erythema nodosum leprosum) (وهي حالة تفاعل التهابي مترابطة مع الجُذام).





الفصل الحادي والثلاثين
الأدوية المضادة للفُطريات

(Antifungal drugs)

تنظيم الصنف

مُضادات الفُطريات من مجموعة البوليين

مُضادات الفُطريات من مجموعة الأزول

التيربينافين والجريزيوفولفين

تنظيم الصنف (Organization of class)

يحدث العديد من عداوى الفُطريات في النُسج المليئة بالأوعية (المُوَّعاة (Vascularized) أو في البِنى عديمة الأوعية (Avascular structures) مثل الطبقة السطحيَّة للجلد، والأظافر، والشعر. تُعدّ الفُطريات بطيئة النمو وهي، لذلك، أكثر صعوبة للقتل من الجراثيم، حيث يكون انقسام الخلية في مرحلة النمو هو المرمى لمضادات المِكروبات. تلعب العوامل عند الثَوي دوراً هاماً في تحديد المستقبلية (المآل: Prognosis) مع عداوى الفُطريات، بسبب أن العديد من الفُطريات هي انتهازية (Opportunistic) تُساعد العوامل المضادة للفُطريات بشكل أساسي جهاز مناعة العائل (Host immune system) بالمكافحة ضد الفُطر.

وبشكل عام إن هذه الأدوية عسيرة الذوبان و، لذلك، فإن التوزُّع إلى مقرات الفعل غالباً ما يشكل مشكلة. خذ هذه المسائل بعين الاعتبار عندما تدرس هذه الأدوية. وكما هو الحال مع مضادات المِكروبات، ادرس مسألة العائل تجاه غزو الكائن الحي. فالدواء يجب أن يهاجم الكائن الحي الغازي (الغريب) فقط وليس خلايا العائل (الإنسان).

يمكن أن يتم التصنيف حسب طرق عدة. وأحد أكثر الطرق وضوحاً هي

تصنيف هذه الأدوية حسب الفعالية ضد عداوى الفُطريات الجهازية (المجموعية) (Systemic fungal infection) أو عداوى الفطريات السطحية. تشمل العداوى المجموعية أمراضاً مثل الفُطار البُرعُمي المنتشر(Disseminated blastomycosis) أو الفُطار الكُرَواني (Coccidioidomycosis). تشمل الفُطارات السطحية (Superficial mycoses) العداوى بفُطريّات الجلد والشعر والأظافر.

والطريقة الأفضل لتنظيم مُضادات الفُطريات هي حسب آلية الفعل. ثم، عندما تُطوَّر أدوية جديدة، فسيكون لديك مكان لتعبئة المعلومات في دماغك.

مجموعة الأزول (Azoles)	مجموعة البوليين (Polyenes)	مجموعة أخرى (Others)
الإيميدازول [Imidazoles (2N)]	أمفوتيريسين (Amphotericin B)	فلوسيتوزين (Fluocytosin)
المَوضِعيّة	نيستاتين (Nystatin)	جريزيوفولڤين (Griseofulvine)
بوتوكونازول (Butoconazole)		تيربينفافين (Terbinafine)
كلوتريمازول (Clotrimazole)		تولنفتات (Tolnaftate)
ايكونازول (Econazole)		
أوكسي كونازول (Oxiconazole)		
سولكونازول (Sulconazole)		
موضعِيّة ومجموعية		
كيتوكونازول (Ketoconazole)		
ميكونازول (Meconazole)		
الترايازول [Triazole (3N)]		
المجمُوعية		
فلوكونازول (Fluconazole)		
إتراكونازول (Itraconazole)		
تيركونازول (Terconazle)		

مُضادات الفُطريات من مجموعة البوليين (Polyene antifungals)

الأمفوتيريسين B (Amphotericin B)، والنيستاتين، المضادين للفُطريات من مجموعة البولين، يعملان بالارتباط مع الإرجوستيرول (Ergosterol)، وهو الستيرول (Sterol) الغشائي الفُطري الرئيسي.

الأمفوتيريسين B هو العامل المضاد للفُطريات الذي يتوجب أن تعرفه أكثر من البقية. ومع ذلك، تذكّر أن النيستاتين هو أيضاً مركب بوليين وله آلية الفعل نفسها. يعمل كلا الدوائين من خلال التآثر (Interaction) مع الإرجوستيرول، وهو ستيرول الغشاء الفُطري الرئيسي. تحوي خلايا الثدييات أيضاً ستيرولات (الكوليستيرول بشكل رئيسي). ومع ذلك، فإن للإرجوستيرول أُلفة أكبر للأمفوتيريسين مما هي للكوليستيرول. وبمجرد أن يرتبط الدواء مع الإرجوستيرول، فيحدث تمزيق لوظيفة الغشاء وتنفذ الكهارل (Electrolytes) من الخلية. ورغم ذلك فليس مُهماً أن تحفظ بنية أي مركب من هذه المركبات، ولكن أنظر للحظة على بنية الأمفوتيريسين B في (الشكل 31-1).

الأمفوتيريسين B (Amphotericin B) هو الأكثر شيوعاً في الاستعمال لمعالجة عداوى الخمائر (Yeasts) والفُطريات المنتشرة الخطيرة. وخاصة لدى المرضى مَنقوصي المناعة (Immunocompromised).

يُعدّ النيستاتين سام جداً للاستعمال المجموعي (Systemic). واستعماله محدود للمعالجة الموضِعيَّة *للمبيضة البيضاء (Candida albicans)*.

(الشكل 31-1): يُظهر هذا الشكل بِنية الأمفوتيريسين B. ألا تبدو بشعة مثل أي شحم (Lipid)؟

إن السُّميَّة الخطيرة والأكثر شيوعاً للأمفوتيريسين **(Amphotericin B) B** هي السُّمية الكلوية.

تتعلق السُّمية الكلوية بجرعة ومدة المعالجة. وإن جعل المرضى مُمَيَّهين (Hydrated) بشكل جيد يمكن أن ينقص السمية الكلوية. وتحدث بشكل شائع حُمّى (Fever) وحُمى مترافقة برعدة (Chills)، وتسرع قلبي بعد الجرعة الأولى للأمفوتيريسين B.

الأمفوتيريسين B (Amphotericin B) لايُمتص من السبيل المَعِدي المِعَوي، ولهذا يجب أن يُعطى داخل الوريد أو موضعياً.

مضادات الفُطريات من مجموعة الآزول (Azole antifungals)

لقد سُميَّت مجموعة الآزول (Azole) بهذا الاسم لأن بِنية حلقة الآزول (Azole ring) هي الجزء المشترك في كل دواء من هذه الأدوية (الشكل 31-2). تُقسم هذه الأدوية إلى مجموعتين اثنتين: ايميدازولات (Imidazoles) ذات ذرتي نِتروجين في حلقة الآزول، وثلاثيات الآزول (Triazoles) ذات ثلاث ذرات نِتروجين في الحلقة. لاحظ أن الأسماء كلها تنتهي بـ «آزول» (Azole). وهذا مما يجعل تمييز هذه العوامل سهلاً.

العوامل المضادة للفُطريات من مجموعة الآزول هي عوامل كابحة للفُطريات (Fungistatic) عريضة الطيف وتعمل بتثبيط تخليق الإرجوستيرول.

ربما تكون الآلية الدقيقة ليست بتلك الأهمية، ولكن كن متأكداً من قراءتها بشكل سريع في كتابك المدرسي. والفكرة العامة هي أن هذه الأدوية تتداخل مع الإرجوستيرول الفُطري.

وبالمقارنة مع الإيميدازولات، فإن ثلاثيات الآزول تنزع لأن يكون لها تأثيرات ثانوية أقل، وتوزُّع دوائي أفضل، وتآثر دوائي (Drug interaction) أقل. لاحظ أيضاً أن الإيميدازولات هي بشكل رئيسي (رغم أن ذلك ليس شاملاً) موضعية الاستعمال، بينما ثلاثيات الآزول فعالة بشكل مجموعي (جِهازي) (Systemically).

R — C — N (حلقة إيميدازول)

حلقة آزول ذات
ذرتي نتروجين

R — C — N (حلقة تريازول)

حلقة آزول ذات ثلاث
ذرات نتروجين

ميكونازول

فلوكونازول

(الشكل 31-2): يوجد على اليسار الإيميدازولات ذات ذرتي نِتروجين في حلقة الآزول، وعلى اليمين ثلاثيات الآزول ذات ثلاث ذرات نِتروجين في حلقة الآزول.

التيربينافين والجريزوفولڤين (Terbinafine and griseofulvin)

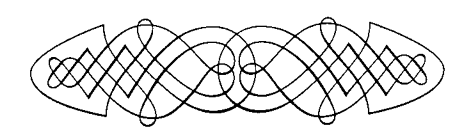
يعطى التيربينافين والجريزيوفولڤين فموياً لمعالجة العداوى الفُطرية السطحية.

تُعدّ هذه الأدوية هامة من وجهة نظر إعطاء الدواء. والأنسجة المُستهدَفة هي تلك التي ليست غنية بالأوعية (Vascularized) بشكل جيد: الشعر، والجلد، والأظافر. وحتى الآن تُعطى هذه الأدوية عن طريق الفم ولا تُطبَّق موضعياً.

يمنع التيربينافين تخليق الإرجوستيرول عن طريق تثبيط إنزيم إيبوكسيداز السكوالين (Squalene epoxidase).

إن التيربينافين هو الأول من الصنف الجديد من العوامل المضادة للفُطريات الفعالة فموياً. إذ يثبِّط إنزيم إيبوكسيداز السكوالين، مما يؤدي إلى تراكم السكوالين (Squalene) داخل الخلايا الفُطرية. فالتيربينافين فعَّال ضد فُطريات الجلد والأظافر.

أما الجريزيوفولڤين فيرتبط بشكل نوعي مع الكيراتين (Keratin) في خلايا طليعة الكيراتين (Keratin precursor)، جاعلاً إياها مقاومة للعَداوى الفُطريَّة. يمكن شفاء عدوى الفُطر الجلدي فقط عندما يستعيض الجلد، أو الأُظفر، أو الشعر المصاب بالعدوى بكيراتين جديد يحوي على الجريزيوفولڤين. ولهذا السبب يجب أن تستمر المعالجة لمدة طويلة من الزمن.



الفصل الثاني والثلاثين

الأدوية الطاردة للديدان

(Anthelminic drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المستعملة ضد الديدان الشُرَاطيَّة والمَثقُوبة

الأدوية المستعملة ضد الديدان المَسْسُودة (المُدوَّرة)

الأدوية المستعملة ضد الديدان الفيلاريَّة

تنظيم الصنف (Organization of class)

تُعدّ هذه الأدوية فعالة ضد الديدان (Worms) [الديدان الطُفيلية (Helminths)]. ويمكن للديدان، لدى البشر، أن تبقى داخل تجويف الأمعاء أو يمكن أن يكون لها دورات حياة معقدة والتي تكْتَنِف الحركة خلال الجسم. ويمكن أن يكون الشكل المُعدي إما دودة بالغة (Adult worm) أو دودة غير ناضجة (Immature).

تعتمد دورة حياة الدودة بشكل قوي على التنسيق العصبي العضلي. وإنتاج الطاقة، والسلامة الأنبوبية المِكرَوية (Microtubular integrity). ومعظم الأدوية المضادة للديدان تستهدف إحدى هذه الباحات الثلاث. إن الطريقة الأسهل لتنظيم هذه الأدوية هي الأخذ بعين الاعتبار لتنظيم معقول للديدان. تُصنَّف الديدان الطُفيلية (الديدان) حسب ثلاث مجموعات: الديدان الشُراطيَّة (الديدان المُسطّحة)، والديدان المَسْسودة (المُدوَّرة)، والديدان المَثقوبة (المثقوبات). إذا نظرت إلى جدول الديدان والدواء الاختيار لكل منها، فستنبثق طُرُز متعددة.

الدودة الطُفيلية	دواء الاختيار
الديدان الشُراطية (المسطَّحة والشَّريطيَّة (Tape worm))	**برازيكوانتل (Praziquantel)**
الديدان المثـقـوبة [المثـقـوبات (داء البلهـارسِـيَّـات (Schistosomiasis)]	**برازيكوانتل (Praziquantel)**
الديدان المسُودة	
الديدان المُدوَّرة (سوط، دبوس، صِنارة)	**ميبيندازول (Mebendazol)** **بيرانتيل (Pyrantel)**
داء الفيلارية (Filariasis)	ثنائي ميثيل الكاربامازين (Diethyl carbamazine) إيفيرمكتين (Ivermectin)

الأدوية المستعملة ضد الديدان الشُراطية والمَثقوبة

(Drugs used against cestodes and trematodes)

يُعدّ **البرازيكوانتل (Praziquantel)** دواء الاختيار لعداوى معظم الديدان المثقوبة (المثقوبات) والعديد من الديدان الشُراطيَّة.

أولاً، إليك مراجعة سريعة حول الديدان. الديدان الشُراطيَّة (Cestodes) هي الديدان الشـريطيَّة (Tapeworms) وهي مسطحـة ومُقَطَّعة (Segmented) وللرأس مَحاجم (ممصات: Suckers) تتطور اليَرقات (Larvae) إلى ديدان بالغة في المعي. ولذلك، فتقتصر المعالجة على الأمعاء الدقيقة.

الديدان المثقوبة (Trematodes) هي المثقوبات (Flukes) وإذا تذكرت، تتحرك المثـقوبات داخل الجسم؛ هناك مثـقوبات دَموية ومـثـقـوبات كَبدية، وهـكذا دواليك، ولذلك، تحـتاج المعالجـة لأن تبلغ الدوران الجـهازي (المجمـوعي) بغيـة التـأثيـر على الديدان المثقوبة.

الأدوية المستعملة ضد الديدان المَسْوُدة (المُدَوَّرة)
(Drugs used against nematoes)

تتكون معالجة الديدان المسُودة (الديدان المُدوَّرة) من (بالنسبة للقسم الأعظم) **الميبيندازول (Mebemdazole)** أو **البيرانتيل (Pyrantel)**. والاستثناء هي الفيلاريَّة (Filaria).

إن الديدان المسودة مجموعة أكثر تنوعاً من الديدان. وبشكل عام، هي ديدان مُدوَّرة بسبب كونها متطاولة وأسطوانية (مُدوَّرة). تشمل هذه المجموعة السُّوطَاء (Whipworm)، والأُقصُورة (الدَّبوسية) (Pinworm)، والدُّودة الشِّصيَّة (الأنكلستوما) (Hookworm). يمكن معالجة المرضى المصابين بعداوى الدودة المسودة باستعمال الميبندازول أو البيرانتيل. وهناك مجموعة خاصة من الديدان المسودة يمكن دراستها بشكل منفصل: الفيلاريَّة (Filaria) يُعالج المرضى المصابين بالفيلاريَّة باستعمال دوائين اثنين آخرين.

الميبيندازول (Mebendazole) يُثبِّط وظيفة البروتين في الديدان.

يرتبط الميبيندازول مع التوبولين (Tubulin) ويُثبِّط قبط (Uptake) الجلوكوز. ويمكن أن يُعطى عن طريق الفم، ويُمتص بشكل قليل جداً من السبيل المَعِدي المِعَوي.

البيرانتيل (Pyrantel) يُسبب شَلَل الديدان.

الأدوية المستعملة ضد الفيلاريَّة (Drugs used against filaria)

يُعالج داء الفيلاريَّات (بالنسبة للقسم الأعظم) بثنائي إيثيل الكاربامازين (Diethyl carbamazine) أو الإيڤرمكتين (Ivermectin).

الفيلاريَّات هي ديدان شبيهة بالخيط وتوجد في الدم والنُسُج. وهي تنتقل بلدغة الذباب أو البعوض. وفي العداوى الباكرة، فإنها تتحرك خلال الجهاز اللِّمفي (Lymphatic).

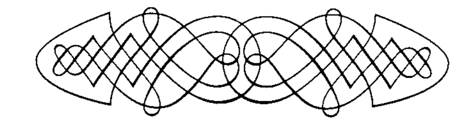
يُعدّ ثنائي ايثيل الكاربامازين دواء الاختيار لداء الفيلاريَّات اللِّمفي.

لايتوافر ثنائي إيثيل الكاربامازين تجارياً في الولايات المتحدة. يبدو أن هذا

الدواء يبدّل سطح الدودة الفيلاريَّة بشكل تُصبح معه أكثر حساسية للبَلْعَمَة (Phagocytosis) بجهاز مناعة العائل.

> الإيڤرمِكتين (Ivermectin) يَشُلّ عضلة الدودة وهو دواء الاختيار لداء كُلابيَّة الذَّنَب (Onchocerciasis) (داء الفيلاريَّات الجلدي).

يُعرف الإيڤرمِكتين بشكل شائع في الطب البيطري، ولكن وُجَد له استعمال في معالجة داء كُلابيَّة الذَّنَب. يبدو أنه يُحصِر الانتقال المُتواسط بحمض الجاما أمينوبيوتيريك (GABA) (GABA-mediated transmission) في غزو الكائن الحي دون تأثير على العائل.



الفصل الثالث والثلاثين

الأدوية المضادة للڤيروسات

(Antiviral drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المضادة لڤيروس العَوَز المناعي البشري

الأدوية المستعملة في النَّزْلة الوافِدَة

مضادات الڤيروسات الأخرى

تنظيم الصنف (Organization of class)

اتُّبعت ثلاثة أساليب في مكافحة الأمراض الڤَيروسيَّة. فيستعمل التلقيح (Vaccination) في محاولة للوقاية ولمكافحة انتشار المرض. وتستعمل المعالجة الكيميائية (Chemotherapy) (بؤرة علم الأدوية) في معالجة أعراض الأمراض الڤَيروسيَّة في محاولة لإزالة الڤيروس من الجسم. وأخيراً، تُستخدم آليات تنبيه المقاومة الطبيعية للعائل لتقصير مدة المرض.

المشكلات المُواجهة في المعالجة الكيميائية شبيهة بتلك المُناقشة بالنسبة للعوامل المضادة للمكروبات والمضادة للفُطريَّات. وفي كل مرة نحاول فيها قَتْل الكائن الحي الغازي (الغريب)، توجد هناك مشكلة تَعرُّف الدواء وتمييز الكائن الحي عن الثَّوي. وبغية فَهم العوامل المضادة للڤَيروسات، فمن الضروري مراجعة دورة الحياة للڤَيروسات وتَصَوُّر المقرات حيث يمكن للأدوية أن تتداخل أو تُحصِر:

1- ارتباط ونفاذ الڤيروس إلى خلية العائل (Host cell).

2- نزع غِلالة المَجين (Genome) داخل العائل.

3- تخليق المُكونات (Components) الڤيروسية ضمن العائل.

4- تجميع الجُسيمات (Particles) الڤيروسية.

5- إطلاق الڤَيروس لكي ينتشر ويغزو خلايا أخرى.

إن معظم الأدوية المتوافرة حالياً تُحصِر البروتينات الفيروسية النوعية المُكْتَنَفة في تخليق المُكونات الفيروسية ضمن خلية العائل.

الأدوية المضادة لفيروس العَوَز المناعي البَشري (Anti-HIV drugs)

مُثبِّطات المُنْتَسِخَة العَكسيَّة (Revarse Transcriptase Inhibitors)		مُثبِّطات البروتيناز (Protease Inhibitors)
نوكْليوزيد (Nucleoside)	*لانوكْليوزيد (Nonnucleoside)*	أمبريناڤير (Amprenavir)
أباكاڤير (Abacavir)	ديلاڤيردين (Delavirdine)	إينديناڤير (Indinavir)
ديدانوزين (Didanosine)	ايفاڤيرنز (Efavirenz)	نيلفيناڤير (Nelfinavir)
لاميڤودين (Lamivudine)	نيڤيرابين (Nevirapine)	ريتوناڤير (Ritonavir)
ستاڤودين (Stavudine)		ساكيناڤير (Saquinavir)
زالسيتابين (Zalcitabine)		
زيدوڤودين (Zidovudine)		

إن ڤيروس العَوَز المناعي البشري [Human immuno deficiensy virus; (HIV)] هو ڤيروس يسبب مُتلازمَة العَوَز المناعي المُكتسب (الإيدز: AIDS). تنمو قائمة الأدوية التي لها بعض التأثير ضد ڤيروس العَوَز المناعي البشري (HIV) بشكل سريع بحيث يصبح هذا الكتاب قديماً عندما تُنشر. وللتذكر، إن ڤيروس العَوَز المناعي البشري (HIV) هو أحد ڤيروسات الرنا القَهقَريَّة (RNA retrovirus)، وهذا يعني أنه يملك إنزيماً نوعياً يُدعى المُنتسخَة العَكسيَّة (Reverse transcriptase). وهذا الإنزيم هو الهدف لإحدى مجموعات الأدوية المتوافرة حالياً.

> إن جميع مُثبِّطات المُنْتَسِخَة العَكسيَّة النوكْليوزيديَّة واللانوكْليوزيديّة تثبِّط معلومات الدنا الڤيروسيَّة (viral DNA) من الرنا (RNA) بواسطة المُنْتَسِخَة العَكسيَّة.

ترتبط مُضاهئات (Analogues) النوكْليوزيد بالثيميدين (Thymidine) والأدينوزين (Adenosine)، وتندمج داخل الدنا الڤيروسي أثناء الانتساخ العَكسي

(Revers transcription) للرنا الڤيروسي. ولكن باعتبار أنها ليست تماماً مثل النوكليوزيدات الفِطرية (Native)، يحدث إنهاء مُبكِّر لتطويل الدنا (DNA elongation). وكذلك توقف المُثبِّطات اللانوكليوزيدية إنزيم المُنتسخَة العَكسية، ولكن ليس بتقليد النوكليوزيدات الطبيعية.

تتداخل مُثبطات البروتيناز (Protease) في عمليات البروتين الڤيروسي، وهذا مما يمنع تكوين جُسيمات ڤيروسية جديدة.

إن تطوير مثبّطات البروتياز كان له تأثير مثير في معالجة المرضى المصابين بڤَيروس العَوَز المناعي البشري (HIV).

تُعدّ المعالجة الثلاثية بمثبِّطين اثنين للمُنتسخَة العَكسية ومُثبِّط واحد للبروتيناز المعالجة الأكثر فعالية لڤيروس العَوَز المناعي البشري (HIV).

إن طَفْرَة إنزيم المُنتسخَة العَكسية سريعة جداً. وإن استعمال مثبِّطين اثنين للمُنتسخَة العَكسية بآن واحد يبطء نشوء ڤيروسات مقاومة.

الأدوية المستعملة في النَّزْلَة الوافِدَة (Drugs used in influenza)

إن دعامة الوقاية ضد النزلة الوافدة (الإنفلونزا) كانت دائماً التلقيح (Vaccination) وقد أصبحت الأدوية الجديدة متوافرة لمعالجة النزلة الوافِدَة بشكل فعال.

أدوية النزلة الوافدة
أمانتادين *(Amantadine)*
ريمانتادين (Rimantadine)
مثبطات النورامينيداز
أوسيلتاميڤير (Oseltamivir)
زاناميڤير (Zanamivir)

يُستعمل الأمانتادين (Amantadine) في الوقاية والمعالجة لعداوى النزلة الوافدة من النمط A.

إذا بدأ استعمال الامانتادين خلال 48 ساعة من بدء المرض، فإنه يُقصِّر مدة الأعراض إلى حوالي النصف. وإن استعمال الأمانتادين محدود بنشوء المقاومة السريعة وبالتأثيرات الضائرة للدواء.

تُحصِر مُثبِّطات النورامينيداز (Neuraminidase) إطلاق فيروس النزلة الوافدة من الخلايا المُصابة بالعدوى.

ثمة صنف جديد من العوامل المضادة للفيروسات تُدعى مُثبِّطات النورامينيداز (Neuraminidase inhibitors). والنورامينيداز هو إنزيم يتوضع على سطح الفيروس، ويلعب دوراً أساسياً في إطلاق الفيروس من سطح الخلايا المُصابة بالعدوى. وعملياً يقوم الإنزيم بقطع الرابط بين الفيروس والبروتينات على سطح الخلية، وهذا مما يسمح بتشكيل جُسيمات (Particles) فيروسية لتنطلق. إن المقر الفعال لإنزيم النورامينيداز هو مقر تحفظي (Conserved site) بشكل كبير في كلا النمطين A وB. وقد ذُكر أن استعمال هذه العوامل يُقصِّر مدة المرض المصحوب بأعراض إذا بُدئ استعمال الدواء خلال 30 ساعة من بدء الأعراض.

مُضادات الفيروسات الأخرى (Other antivirals)

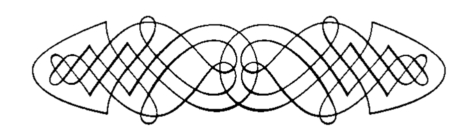
مُضادات الفيروسات الأخرى
أسيكلوفير *(Acyclovir)*
ريبافيرين *(Ribavirin)*
فامسيكلوفير (Famciclovir)
جانسيكلوفير (Ganciclovir)
إيدوكسوريدين (Idoxuridine)
فيدارابين [Vidarabine (ara-A)]

يستعمل **الأسيكلوفير (Acyclovir)** لمعالجة المرضى المصابين بعداوى الهِربْس (Herpes). ولكي يكون فعالاً، يجب أن يُنشَّط بالفَسْفَتَة الثلاثية (Triple phosphorylation).

يُستعمل الأسيكلوڤير موضعياً، وداخل الوريد، وفموياً لمعالجة المرضى المصابين بعداوى الهربْس (Herpes). وكما هو الحال مع مُثبِّطات المُنتسخَة العَكسية النوكليوزيديَّة المضادة لڤيروس العَوَز المناعي البشري (HIV)، يجب أن يخضع الأسيكلوڤير إلى الفَسفَتَة الثلاثية ليصبح مُشتقاً فعالاً. ويثبِّط ثُلاثي فسفات (Triphosphate) الأسيكلوڤير بوليميراز دنا ڤيروس الهربْس (Herpes virus DNA polymerase).

يستعمل **الريباڤيرين (Ribavirin)** في معالجة الڤيروس المَخْلَوي التنفسي (Respiratory syncytical virus;RSV) عند الأطفال الرُضَّع (Infants) والأطفال (Children).

إن آلية فعل الريباڤيرين غير معروفة، ويبدو أنة قد يكون أحد المُستَقْلَبات (Metabolite). ويُستعمَل بشكل رذاذ (Aerosol) لمعالجة الڤيروس المَخلَوي التنفسي عند الأطفال الصغار. وهذا يُمكن ان يُوسم كدواء الاختيار.





الفصل الرابع والثلاثين

الأدوية المُضادة للأوالي

(Antiprotozoal drugs)

تنظيم الصنف

المَلامح المُنتقاة

العوامل المضادة للملاريا

اعتبارات علاجيَّة

المَلامح الخاصة

تنظيم الصنف (Organization of class)

بغية تسهيل المناقشة، فقد تم تغطية الأدوية المضادة للملاريا في نهاية هذا الفصل. وقد أُدرجت أمراض الأوالي (Protozoal) الأكثر شيوعاً في الجدول التالي.

الأوالي (Protozoa)	المرض (Disease)
المُتحولة الحالّة للنُّسج *(Entamoeba histolytica)*	داء الأميبات (Amebiasis) (إسهال)
القرِبيَّة القولونية *(Balantidium coli)*	زُحار القرِبيات (Balantidial dysentery)
المُشعَّرة المهبليَّة *(Trichomonas vaginalis)*	داء المُشعَّرات (Trichomoniasis) (عدوى تناسلية)
الجياردِيَّة اللَّمبليَّة *(Giardia lamblia)*	داء الجيارديَّات (Giadiasis) (إسهال)
اللِّيشمانيَّة *(Leishmania)*	داء اللِّيشمانية (Leishmaniasis) (ثلاثة أنماط)
المِثقبيَّة البروسية *(Trypanosoma brucei)*	داء النوم الإفريقي (African sleeping sickness)
المِثقبيَّة الكروزية *(Trypanosoma cruzi)*	داء شاجاس (Chagas' diease)

إن المِترونيدازول (Metronidazole) هو من الأدوية التي تُستعمل في هذه الأمراض، وهو الأكثر أهمية لتعرفه. ومن هذه الأدوية المذكورة في الجدول، داء المُشعَّرات وداء الجِيارديَّات وهي الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة وكلاهما قد عُولجا بالمترونيدازول. وإنك تحتاج لأن تعرف الأدوية الأخرى وأين تجد المعلومات حول معالجة هذه الأمراض.

الأدوية المضادة للأوالي

مترونيدازول (Metronidazole)	نيفورتيموكس (Nifurtimox)
ثنائي هيدروإيمتين (Dihydroemetine)	بنتاميدين (Pentamidine)
إيفلورنيثين (Eflornithine)	كيناكرين (Quinacrine)
إيميتين (Emetine)	ستيبوجلوكونات الصوديوم (Sodium stibogluconate)
إيديوكينول (Idioquinol)	سورامين (Suramin)
مِلارسوبرول (Melarsoprol)	

مَلامح منتقاة (Selected features)

> يُعدّ المِترونيدازول (Metronidazole) فعالاً في معالجة داء المُشعَّرات، وداء الجِيارديَّات، وفي كل أشكال المُتحوِّلات.

يُعدّ المترونيدازول أحد أكثر الأدوية فعالية ضد الجراثيم اللاهوائية (Anaerobic) والعديد من أنواع الأوالي. وهو فعال بشكل كبير في معالجة داء المُشعَّرات. وينفذ داخل جُدران الخلايا الجرثومية والأوالية، ولكن لايستطيع الدخول إلى خلايا الثدييات. وينبغي أن يُنشَّط الدواء بمجرد دخوله إلى الخلية. وقد وُجد أن الإنزيم المُنشِّط، مُختزلة النترو (Nitroreductase)، هو الوحيد في الكائنات الحية اللاهوائية. والمترونيدازول المُخْتَزَل يُثبِّط تَنَسُّخ الدنا (DNA replication) من خلال تخريب وتثبيط إصلاح الدنا (الحمض النووي الريبي المنزوع الأكسجين).

والتأثيرات الثانوية الأكثر شيوعاً هي الغثيان والإسهال. والدواء يلون البول بالأسود أو الأحمر البني ويُحدث مذاقاً معدنياً في الفم. ويمكن للمترونيدازول أن

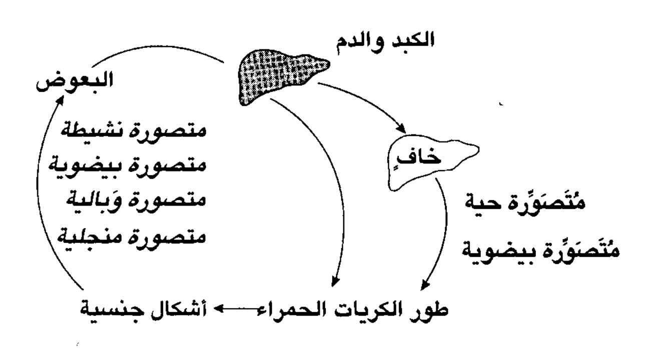
يُحدث استجابة شبيهة بثنائي السَّلفيرام (Disulfiram-like) عندما يؤخذ مع الكحول (Alcohol). يتكون التأثير الشبيه للسَّلفيرام من مَعَص بطني (Abdominal cramping)، أو قُياء، أو بَيغ (Flushing)، أو صُداع بعد تناول الكحول.

العوامل المضادة للملاريا (Antimalarial agents)

تنتج الملاريا (Malaria) من الحيوانات الأوالي أُحادية الخلية، المُتَصَوِّرة (Plasmodium). وهناك أكثر من 50 نوعاً من المُتَصَوِّرات (Plasmodia)، ولكن أربعة منها فقط مُعديَّة للبشر: *المتصورة الوَبَاليَّة (P.malariae)*، و*المتصورة البَيضويَّة (P. ovale)*، و*المتصورة النشيطة (P. vivax)*، و*المتصورة المِنجليَّة (P.falciparum)*. وإن المتصورة المِنجلية هي الشكل الأكثر خطورة والمميت من الملاريا.

ولفهم الأدوية والأساس المَنْطِقي لمعالجة المرضى المصابين بالملاريا، فإنه من المهم فهم دورة حياة طفيل الملاريا (الشكل 34-1).

لاحظ أنه فقط المتصورة النشيطة والبيضوية تستديم في الكبد، ولهذا، يمكن أن ينكس المرضى المصابين بعدوى هذين النوعين.



(الشكل 34-1): للتذكير، تمثيل لدورة حياة الحيوانات الأوالي المسبِّبة للملاريا. المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية هما النوعان اللذين يستطيعان المكوث في الكبد.

اعتبارات علاجية (Therapeutic considerations)

يُعتقد أن الأعراض تنتج من الشكل الكُرياتي للطفيلي (Parasite). ولهذا، فإن التخلص من الشكل اللاجنسي (Asexual) سوف يُفرِّج الأعراض. وتدعى الأدوية التي تفعل هذا الأمر بالعوامل الكابتة (Suppressive) أو مُبيدة المُتَقَسِّمات (Schizoticidal).

أصبح نشوء الكائنات الحية المقاومة للكلوروكين الهَمّ الصحي الرئيسي. ومع ذلك، فإن تفاوت معالجة الكائنات الحية المقاوِمة سوف لن يُعالج هنا. فيجب عليك أن تحاول أولاً فهم ألغاز وأسباب الكائنات الحيَة الحساسة. وتعلَّم لاحقاً، عند دراسة الأمراض العَدوائية، حول ما يتعلق بالكائنات الحية المقاوِمة.

الطور	الأدوية الفعالة	المرمى العلاجي
حيوانات بوغية (Sporozoites)	لايوجد	تخريب الحيوانات البوغية للوقاية من العدوى
الأولي خارج الكريات الحمراء	**بريماكين (Primaquine)**	منع عدوى الكريات الحمراء
الثانوي خارج الكريات الحمراء	**بريماكين (Primaquine)**	منع النكس
الكُريَّاتي	**كلوروكين (Chloroquine)** **كينين (Quinine)** هيدروكسي كلوروكين (Hydroxy chloroquine) مِفلوكين (Mefloquine) بيريميثامين (Pyrimethamine)	معالجة الأعراض الإكلينيكية
الجنسي	**بريماكين (Primaquine)**	منع انتشار العدوى ثانية إلى البعوض

لاحظ في هذا الجدول المُبسَّط أن البريماكين مستعمل في الطور خارج الكريات الحمراء (الأولي والثانوي) ولقتل العِرسِيَّات (Gametocytes) (الطور الجنسي). والأدوية الأخرى كلها مستعملة في الطور الكُريَّاتي. وهذا مما يجعل الأشياء أكثر سهولة للتذكُّر.

ملامح خاصة (Special features)

يُعدّ البريماكين (Peimaquine) فعالاً ضد الأشكال الكبدية (خارج الكريات الحمراء) ويقتل العِرسيَّات.

وبسبب فعاليته ضد الأطوار الكبدية، فإن البريماكين يُستعمل غالباً للتوقية (Prophylaxis) وإن آلية فعل البريماكين غير معروفة.

يسبب **البريماكين (Primaquine)** فقر دم إنحلالي عند المرضى المُعْوِزين لنازعة هيدروجين الجلوكوز -6- فسفات (G6PD-deficient).

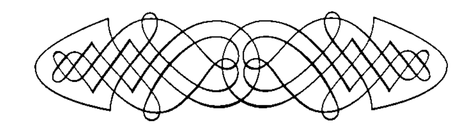
هل تتذكر إنزيم هيدروجين الجلوكوز-6- فسفات (G6PD)؟ في الكيمياء الحيوية، من المحتمل أنك قد تعلمت أن بعض الناس مُعْوِز لهذا الإنزيم ويجب أن يتجنب أخذ بعض الأدوية. والبريماكين أحد تلك الأدوية. وهذه حقيقة هامة (نوعية إلى حد ما).

يستعمل **الكلوروكين (Chloroquine)** (فموياً) **والكينين (Quinine)** (حقناً) لمعالجة الشكل الكُريّاتي للملاريا.

يتركّز الكلوروكين في خلايا الكريات الحمراء، ولهذا فهو مفيد في معالجة الشكل الكُريّاتي للملاريا. وإن استعماله بجرعات منخفضة ليس ساماً جداً. ومع ذلك، إن استعماله بجرعات كبيرة أو لمدة طويلة في المعالجة، يمكن أن يسبب سُميّة للجلد، والدم، والعينين. (ملاحظة: هذه مختلفة عن الغثيان، والقُياء، والإسهال المعيارية). يصبح الدواء متركّزاً في البِنى المحتوية على الميلانين (Melanin-containing structures) وهذا يقود إلى ترسبات قَرنَوية (Corneal deposites) والعَمى.

إن آلية فعل الكينين غير معروفة. يُستحصل عليه من لِحاء (Bark) شجرة الكينا (Kinchona)، ويعكس الاسم الذي أُعطي لوصف سمية الكينين-التسمُّم بالكينا (Cinchonism) هذا الأمر. يتكون التسممُّ بالكينا من التعرق، وطنين في الأذنين، وخلل في السمع، وتَغَيُّم الرؤيا (Blurred vision)، و N (غثيان Nausea)، و V (قُياء Vomiting)، وD (إسهال Diarrhea).

يستعمل الكلوروكين أيضاً في التوقية للمسافرين الذين يسافرون إلى مناطق تكون الملاريا الحساسة للكلوروكين مُتَوَطِّنَة فيها.



الفصل الخامس والثلاثين

الأدوية المضادة للسرطان

(Anticancer drugs)

تنظيم الصنف

المُصطلحات والمبادئ العامة للمعالجة

التأثيرات الضائرة

العوامل المُؤلكِلَة

مُضادات المُستَقْلَبات

المضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية الأخرى

العوامل الهُرمونية

عوامل متنوعة

العوامل المعدِّلة للمناعة

عوامل النمو الخَلَوي

تنظيم الصنف (Organization of class)

يتبع، عادة، الأدوية المضَادَة للسرطان مضادات الجراثيم في علم الأدوية. وهذا بسبب كون الأدوية، في حالات عديدة، متشابهة.

والعديد من الطلاب يغوصون حقيقة في الأدوية المضادة للسرطان. وهناك عدد كبير من الأدوية المقيتة ذات آليات فعل معروفة ولها تأثيرات جانبية متعددة قد تكون خطرة جداً.

ومع ذلك، ثمة بعض المبادئ العامة لاستعمال هذه الأدوية والتي يمكن التأكيد عليها. ففي الحقيقة، تُعدّ هذه المبادئ أكثر أهمية من الأدوية الفردية نفسها. وهكذا،

ولغايات هذا الكتاب، ركِّز على تمييز الاسم (كن متأكداً بأنك تُميِّز أي عامل خاص بأنه دواء مضاد للسرطان) وتُمييز بعض السُّميَّات النوعية (Specific toxicities). لاتحاول أن تتذكر أي واحد من السرطانات يُستعمل الدواء من أجله. يمكنك أن تُضيف بعض هذه المعلومات لاحقاً عندما تستخدم هذه الأدوية في المواضع الإكلينيكية. إحصل على صورة شاملة قبل أن تُركِّز على التفاصيل.

اكتسب الكثير من الأدوية المضادة للسرطان أسماء عديدة خلال السنين. فلاتدع هذا الأمر يُشوشك.

وهذا أمر مُزعج جداً حول هذه المجموعة من الأدوية. فبعض هذه العوامل معروفة بأسماء عديدة. لقد نَظَّمت وأدرجت العديد من هذه الأدوية في الجدول التالي. ولقد حاولت أن أضمِّن الاسماء المُتناوبة أو الأولية بين قوسين [ ]. قارن الأسماء والتنظيم الظاهر هنا مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات المُقدَّمة إليك.

العوامل المُؤلكِلة (Alkaylating agents)	مُضادات المُسْتَقْلَبات (Antimetabolites)
A. خَرْدَل نتروجيني (Nitrogen Mustards)	A. مُناهِض الفولات (Folate Antagonist)
كلورامبيوسيل (Chlorambucil)	ميثوتريكسات (Methotrexate)
سيكلوفسفاميد (Cyclophosphamide)	B. مُضاهِئات البورين (Purine Analogues)
إيفوسفاميد (Ifosfamide)	كلادريبين (Cladribine)
ميكلوريثامين (خردل نتروجيني)	فلودارابين (Fludarabine)
(Mechlorethamine) [nitrogen mustard]	مِركابتوبورين [6- مركابتوبورين]
ميلفالان (Melphalan)	(Mercaptopurine) [6-mercaptopurine]
B. نتروزويوريا (Nitrosoureas)	بنتوستاتين (Pentostatin)
كارموستين (Carmustine)	ثيوجوانين [6- ثيوجوانين] (Thioguanine) [6-thioguanine]
لوموستين (Lomustine)	
C..عوامل مؤلكِلَة أخرى	C. مُضاهئات البيريميدين (Pyrimidine Analogues)
(Other Alkylating Agents)	سيتارابين سيتوزين أرابينوزيد،آرا -C
بوسُلفان (Busulphan)	(Cytarabin) [cytosine arabinoside, ara-C]
داكاربازين (Dacarbaine)	فلورويوراسيل (5- فلو) (Fluorouracil)[5-FU]
ثيوتيبا (Thiotepa)	جِمسيتابين (Gemcitabine)

عوامل هُرمونية	مضادات حيوية ومنتجات طبيعية أخرى
A. جلوكوكورتيكودات (Glucocortcoids) B. إستروجينات/ مضاد إستروجينات (Estrogens/Antiestrogens) ايستراميوستين فسفات الصوديوم (Estramustin phosphate sodium) تاموكسيفين سيترات (Tamoxifen citrate) تورميفين (Toremifene) C. اندروجينات/مضادات اندروجين (Androgens/Antiandrogens) فلوتاميد (Flutamide) D. مُناهِضَات الهُرمون المُطلِق للـهُرمون المُلوِّتن (LH-RH) لوبروليد (Leuprolide)	A. أنثراسيكلينات (Anthracyclines) دونوروبيسين (Daunorubicin) دوكسوروبيسين (Doxorubicin) إيداروبيسين (Idarubicin) B. مضادات حيوية أخرى بليوميسين (Bleomycin) داكتينوميسين [أكتينوميسين D] (Dactinomycin) [Actinomycin D] ميتوميسين [ميتوميسين C] (Mitomycin) [Mitomycin] بليكاميسين [ميثراميسين] (Plicamycin)[Mithramycin] C. قَلوانيات العِناقيَّة (Vinca Alkaliods) ڤينبلاستين (Vinblastine) ڤينكريستين (Vincristine) ڤينوريلبين (Vinorelbine) D. منتجات طبيعية أخرى دوسيتاكسيل (Docetaxel) باكليتاكسيل (Paclitaxel) إيتوبوزيد (Etoposide) تينيبوزيد (Teniposide)

عوامل النمو الخلوي	عوامل معدِّلة للمناعة	عوامل متنوعة
فيلجراستيم (Filgestrim) [G-CSF] سارجراموستيم (Sargramostim)[GM-CSF]	إنترفيرونات (Interferons)	أسباراجيناز (Asparaginase) كاربوبلاتين (Carboplatin) سيسبلاتين (Cisplatin) هيدروكسيوريا (Hydroxyurea) ميتوتان (Mitotane) ميتوكسان ترون (Mitoxantrone) بروكاربازين (Procarbazin) (ن ـ مثيل ميدرازين،؟ مؤكل) [N-methylhydrazine,?alkylating]

وكما ترى، هناك عدد كبير من الأدوية المقيتة. لاحظ تلك الموجودة تحت مجموعة المضادات الحيوية والمنتوجات الطبيعية، هناك أدوية تنتهي بـ «ميسين» (Mycin). كن حذراً بحيث لا تخلط بينها وبين المضادات الحيوية التي تنتهي بالنهاية نفسها.

يمكن تقسيم الأدوية إلى مجموعتين اثنتين بسيطتين: الأدوية السامة للخلايا (Cytotoxic) والهُرمونات (Hormones). وكل العوامل المُؤلكِلَة، والمضادات الحيوية، ومضادات المُستَقْلَبَات، والأدوية المتنوّعة هي عوامل مؤلكلة ـ إنها تقتل الخلايا. ولهذا، فإن كل المصطلحات التالية والمبادئ العامة تنطبق على الأدوية السامة للخلايا. تُستعمل العوامل الهُرمونية لمعالجة أورام (Tumors) الأنسجة الحساسة هرمونياً، مثل الثدي والبروستاتة (Prostate).

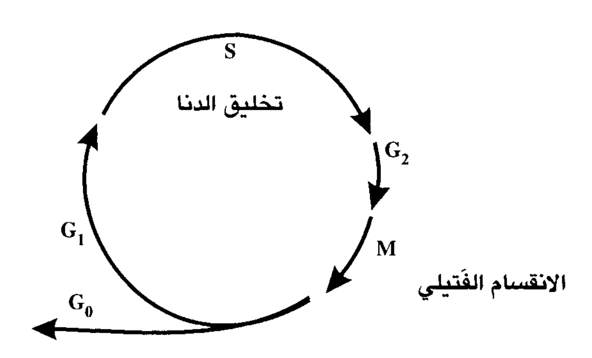
المصطلحات والمبادئ العامة للمعالجة

(Terminology and general principles of therapy)

تهدف معالجة السرطان قتل الخلايا المنقسمة (Dividing cells). وهناك خلايا طبيعية للعائل هي أيضاً في حالة انقسام. إن التأثير على هذه الخلايا يسبب التأثيرات الجانبية.

وهذا شيء مُبسّط نوعاً ما ولكنه يخدم غاياتنا الحاليَّة. في المعالجة المُضادة للمكروبات، الغرض هو قتل الجراثيم الغازية دون إيذاء العائل (Host). في المعالجة المضادة للسرطان، الغرض هو قتل الخلايا السرطانية دون إيذاء الخلايا الطبيعية. وهذا الأمر صعب بسبب أن خلايا السرطان هي أيضاً خلايا بشرية (أو خلايا العائل). وخلايا السرطان هي بشكل أساسي خلايا بشرية قد فقدت التحكُّم بانقسام الخلية. ولهذا، فالمعالجة المضادة للسرطان هي، في قسم كبير منها،تستهدف قتل الخلايا المنقسمة (Dividing cells). تذكّر أن الخلايا في بعض المواضع في الجسم ـ الخلايا الظِهارية (Epithelium) للسبيل المَعدي المِعوي، وجُريبات الشعر (Hair follicles)، ونقي العظام (Bone marrow)، بشكل خاص ـ هي بحالة انقسام مستمر. إن التأثيرات على الخلايا المنقسمة تُسبب التأثيرات الضائرة (Adverse effects).

ولأن العديد من هذه الأدوية يستهدف الخلايا المنقسمة، فإنه من الأهمية بمكان تذكُّر دورة الخلية (Cell cycle) (الشكل 35-1). عندما تُعرف، فإن الكتب المدرسية تشير إلى القسم من دورة الخلية الذي يكون للدواء تأثير عليه. وهذه ليست معلومات حديِّة قطعاً لأجل دخولك الأول عبر المادة. ومع ذلك، فكلما تعلمت أكثر حول الأورام ومعدلات نموها، يتوجب إضافة هذه المعلومات.



(الشكل 35-1): تعبر الخلايا دورات عديدة حول انقسام الخلية. يحدث تخليق الدنا (DNA) أثناء الطور S ويتم الانقسام الفعلي أثناء الطور M.

> إن لوغاريتم القتل (Log kill) هو مبدأ هام يجب فهمه. فالأدوية المضادة للسرطان تقتل جُزءاً ثابتاً من الخلايا بدلاً من قتل عدد مُطلق.

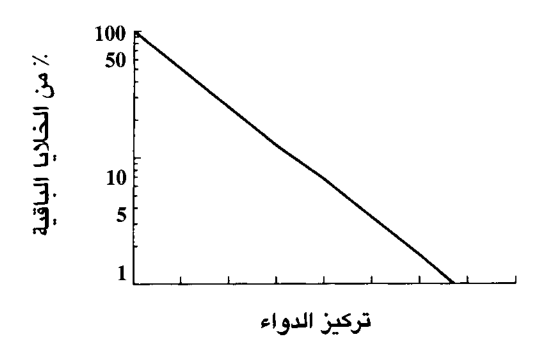
تفعل الأدوية المضادة للسرطان حسب حرائك من الرتبة الأولى (First-order kinetics) (الشكل 35-2). أتذكَّر الحرائك؟ وهذا يعني أن جُزءاً ثابتاً (Constant fraction) من الخلايا (ولنقل 50٪) يُقتل بكل جرعة واحدة من الدواء. فهذا الأمر يختلف تماماً عن العدد الثابت (Constant number) من الخلايا التي قُتلت. إذا قتلت جرعة واحدة من الدواء 50٪ من خلايا الورم، فسوف تقتل جرعة ثانية 50 ٪ من خلايا الورم الباقية. وهذا يؤدي إلى اختزال نسبة 75٪ من عدد خلايا الورم بعد جرعتين من هذا الدواء. وهذا النوع من الحسابات يجب أن يُذكِّرك بشكل قوي بالحرائك الدوائية (Pharmacokinetics). يُعبّر عادة عن الخلايا المقتولة بالدواء بوحدات لوغاريتمية (Log units) والدواء الذي ينقص حِمل الخلية الورمية من رتبة

108 إلى 105 خلية يُقال عنه بأنه ينجز قتل 3 لوغاريتم 3 (Log kill).

إن المقـاومـة الدوائيـة لأدوية السـرطان مـضـاهِئـة (Analogous) لمقـاومـة المِكروبات.

تحوي الخلايا السرطانية مُسبقاً طفرة (Mutation) تسمح بالنمو غير المُقيَّد. وتستطيع أيضاً القيام بطفرة بشكل يجعلها مقاومة للأدوية المضادة للسرطان.

تُستعمل توليفات (Combinations) من الأدوية بشكل متكرر في معالجة السرطان.



(الشكل 2-35): ثمة علاقة خطيَّة بين تركيز الدواء المضاد للسرطان وعدد الخلايا الباقية (Surviving cells)، عندما يُختط عدد الخلايا على سُلَّم لوغاريتمي (Log scale). وهذا يعني أن فِعل الأدوية المضادة للسطان يتم حسب الحرائك من الرتبة الأولى (First-order kinetic) إذ يُقتل جزء ثابت (Constant fraction) من الخلايا بكل جرعة من الدواء.

تُستعمل توليفات الأدوية بشكل متكرر في معالجة السرطان، وهذا يُنقص وقوع مقاومة الأدوية. إضافة لذلك، فإن الأدوية المستعملة معاً غالباً ما تستهدف أطوار مختلفة من دورة الخلية. تملك التوليفات الدوائية الشائعة غالباً تَرْخِيمَات (Acronyms) لفظة مُسْبَقَة من الحروف الأوائل لعبارة ما، مثل MOPP، أو VAMP، أو POMP والتي تدل على الأدوية الفردية المستعملة في التوليفة. وليس ضرورياً في هذا الوقت أن تتعلم التوليفات الدوائية.

التأثيرات الضائرة (Adverse effects)

كما ذكر سابقاً، تنتنج التأثيرات الضائرة لهذه الأدوية من جراء تأثيرها على تكاثر الخلايا في الجسم. سندرس سُميَّة هذه الأدوية بشكل منفصل، لأن المبادئ التي تقع خلف السمية أكثر أهمية من تذكُّر أي من الأدوية له سمية خاصة أقل أو أكثر.

تنتج سُميَّة نِقي العظم من تخريب تكاثر الخلايا الجذعية المُكوِّنة للدم (Hematopoietic stem cells). وهذا يؤدي إلى نقص في العناصر الدموية، بما فيها الكريات البيضاء والصُفيحات.

يُعد المرضى المتلقين للأدوية المضادة للسرطان في اختطار متزايد للإصابة بعداوى مُهدِّدة للحياة وللنزف. وهذا يعود إلى النقص في الكريات البيضاء والصُفيحات. تتوافر حالياً عوامل النمو (Growth factors) التي يمكن أن تُستعمل لتنبيه إنتاج الخلية في نِقي العظم (Bone marrow) [العامل المُنبِّه للمُستَعمَرات المُحبَّبة، والعامل المنبِّه لمستعمرات البلاعم ـ المحبَّبة، والإرثروبويتين (Erythopoietin)].

إن سُميَّة نِقي العظم شائعة بشكل عام مع هذه الأدوية بحيث أنه من المفيد أن تتعلم الأدوية القليلة (البليوميسين والأسباراجيناز) اللذين ليس لهما سمية نَقَويَّة هامة.

تأخذ سُمية السبيل المَعِدي المِعَوي شكلين اثنين: الغثيان والقُياء المترابطان مع المعالجة الكيميائية للسرطان، واللذين يبدو أنهما يعودان إلى التأثير المركزي (Central effect). يمكن لهذه الأدوية أن تعطب أيضاً تكاثر الغشاء المخاطي (Mucosa) للسبيل المِعوي.

تُسبب كل أدوية المعالجة الكيميائية تقريباً الغثيان والقياء (بالطبع، بعضها قد يكون أسوأ من الآخر). ويبدو أن الأدوية تنبِّه منطقة زناد المُستقبلة الكيميائية (Chemoreceptor trigger zone) في الدماغ والتي تَسبب القُياء. وهذا يمكن معالجته بالفينوثيازينات (Phenothiazines)، مثل الكلوربرومازين (Chlorpromzine) (أنظر الفصل 19)، التي تُحصِر مُستقبِلات الدوبامين (Dopamine receptors) في منطقة الدماغ هذه. وقد أثبتت مُناهِضات

السيروتونين (Serotonin)، مثل الأوندانسيترون (Ondansetron)، والدولاسيترون (Dolasetron)، والجرانيسيترون (Granisetron) فعالية في الوقاية من الغثيان والقُياء.

والتأثير الأكثر توقعاً للأدوية المضادة للسرطان هو قتل الخلايا المتكاثرة في الغشاء المخاطي للسبيل المَعِدي المِعَوي. تذكّر أن الخلايا الظِهاريّة للسبيل المَعدي المِعوي تنتسخ باستمرار. وهذه الأدوية تقتل الخلايا المنقسمة. ولهذا فإنها ستعطب الخلايا الظِهارية للسبيل المَعدي المِعوي. وهذا مما يقود لتشكل القرحة في أي مكان من السبيل المَعدي المِعوي ـ الفم، المَريء (Esophagus)، المعدة، وهكذا.

إن معظم الأدوية المضادة للسرطان تضُر جُريبات الشّعر وتؤدي إلى فقد الشّعر.

وهذا صحيح خصوصاً مع السيكلوفسفاميد، والدوكسوروبيسين، والڤينكريستين، والميثوتريكسات، والداكتينوميسين. (لاتقلق كثيراً حول هذه المعلومات حالياً).

يسبب العديد من الأدوية المضادة للسرطان نَخَراً (Necrosis) موضعياً للأنسجة.

وهذا مهم، لأن العديد من الأدوية المضادة للسرطان يُعطى داخل الوريد. إذا خرج أي من هذه الأدوية خارج الوريد، فيمكن أن يُحدث نَخَراً وخيماً للنسيج. تذكّر أن هذه الأدوية خطيرة حقاً.

إن النخر النبيبي الكلوي (Renal tubular necrosis) يعد من التأثيرات الضائرة الرئيسية للسيسبلاتين والميثوتريكسات بجرعات عالية. ويمكن أن يسبب السيكلوفوسفاميد التهاب المثانة النزفي (Hemorrhagic cystitis).

لايُعد الضَرَر الكلوي أمراً شائعاً بعد استعمال الأدوية المضادة للسرطان. ومع ذلك، فإنه أحد التأثيرات الثانوية الهامة لقليل من الأدوية. ولهذا، ادرس هذه الأدوية القليلة. وبالنسبة للعديد من الأدوية، فيُوصى بالتميُّه(Hydration) الكافي. ولكن يجب إضافة مثل هذه التفاصيل لاحقاً.

تترابط السميّة القلبية مع استعمال الدوكسوروبيسين والداونوروبيسين.

السُّميَّة القلبية نادرة الحدوث نسبياً مع الأدوية المضادة للسرطان. ومع ذلك، هناك دواءان اثنان يبرزان في هذه الفئة ـ الدواءان اللذان يبدأ وينتهي إسمهما بـ «د ـ روبيسين» (d-rubicin). من العادة أن يظهر هذا التأثير الضائر الخاص في فحوصات الزمالة وأمكِنة مشابهة أخرى.

البيلوميسين يسبب التليُّف الرئوي (Pulmonary fibrosis)، الذي قد يكون **مميتاً**.

وهذا مثال آخر لزوج من الدواء ـ التأثير الضائر والذي يظهر عادة في الأماكن غير المألوفة. وليس ذلك صعباً على التذكر.

إن الڤينكرستين معروف بسميته للجهاز العصبي.

الڤينكريستين هو الدواء المضاد للسرطان الوحيد الذي له تحديد للجرعة المسببة للسمية العصبية. وفي كل مرة نستخدم كلمة **الوحيد**، فيجب أن تُسجِّلها في لوحة الذاكرة في دماغك.

العوامل المُؤلكِلَة (Alkylating agents)

العوامل المُؤلكلة هي من بين العوامل المضادة للأورام الأكثر استعمالاً.

تعمل العوامل المُؤلكلة كلها بإضافة مجموعة ألكيل (Alkyl) إلى بنية الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) (DNA).

تُدخِل هذه الأدوية مجموعة الكيل (Alkyl) في المقرات الأليفة للنواة (Nucleophilic sites) بروابط تساهُميَّة (Covalent). وهناك العديد من مقرات الألكلة (Alkylation)، ولكن درجة ألكلة الدنا (DNA) مرتبطة بالسمية للخلايا للأدوية. وهذه الأدوية ليست نوعية لدورة الخلية. وهي ميالة لإحداث نَخَر موضعي وتلف للأنسجة.

تشمل مركبات خَرْدَل النتروجين:

الميكلوريثامين يُستعمل في معالجة لِمْفومة هودجكين [(Hodgkins' lymphoma)]

السيكلوفسفاميد [في معالجة التهاب المَثانة النزفي (Hemorrhagic cystitis)].

الكلورامبيوسيل

تشمل مركبات النتروزويوريا الكارموستين واللوموستين. فهما مفيدان في معالجة أورام الدِماغ، لأنهما يذوبان بالشحم بشكل كافٍ ليعبران الحائل الدموي الدماغي.

لقد أَضفت قليلاً من الحقائق حول كل مركب من مركبات خَرْدَل النتروجين، لكن الأسماء والصنف أكثر أهمية. إذا استطعت أن تُضيف هذه التفاصيل الإضافية، فسيكون ذلك عظيماً، ولكن لا تجهد نفسك في ذلك أكثر من اللازم.

من السهل التعرّف على مركبات النتروزويوريا لأن أسماءها تنتهي بـ «موستين» (Mustine-). وهي ذوابة بالشحم (Lipid soluble) ولهذا تعبر إلى داخل الجهاز العصبي المركزي (CNS). وقد وَجدت لها استعمالاً في معالجة أورام الدماغ.

أما العوامل المُؤلكلة الأخرى ـ البوسَلفان، والثيوتيبا، والداكاربازين ـ فيجب دراستها للتعرف على الإسم، فقط، في هذا الوقت.

مُضادات المُسْتَقْلَبَات (Antimetabolits)

هذه الزمرة من الأدوية شبيهة تماماً بالمضادات الحيوية والعوامل المضادة للفيروسات، ولهذا فلايجب أن تكون هذه الأدوية صعبة للتعلُّم. تقوم مضادات المستقلبات بالتنافس للارتباط مع المقرات على الإنزيم أو يمكنها أن تندمج في الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) (DNA) أو الرنا (الحمض النووي الريبي) (RNA) وهي مفيدة إذا ارتبطت مع الإنزيم الذي له تأثير رئيسي على المسلك الذي يقود إلى تَنَسُّج الخلية. وهذا مما يجعل لها أهمية.

يثبِّط الميثوتركسات مُختزلة ثنائي هيدروفولات (Dihydrofolate reductase) بشكل تنافسي.

هل تذكر هذا المسلك من المناقشة التي تمت حول مُناهِضات الفولات؟ (أنظر الشكل 28-1). حسناً، فالميثوتريكسات يُثبِّط ارتباط حمض الفوليك (Folic acid) بالإنزيم. ولهذا فإنه يثبِّط تخليق الدنا (DNA) من خلال تثبيط تخليق الثيميديلات (Themidylate synthesis) يتم القَبط الخلَوي للميثوتركسات بالنقل الفاعل المتواسط بالحامل (Carrier-mediated active transport) ويُفترض أن المقاومة الخلوية للميثوتركسات تنتج عن النقل الناقص إلى داخل الخلية. ويمكن التغلب على هذا الأمر باستعمال جُرعات كبيرة.

يؤمِّن اللوكوڤورين (Leucovorin) فولات مُخْتَزَلَة «لإنقاذ» (Rescue) الخلايا من فعل الميثوتركسات.

من المحتمل أنك قد سمعت بإنقاذ اللوكوڤورين أثناء معالجة السرطان، حتى قبل أن تدرس الفارماكولوجيا. إذ يؤمِّن اللوكوڤورين خلايا ذات فولات مُخْتَزَلَة (Reduced folate)، وهذا مما يجعلها تتجنب الإنزيم المُحصَر (Blocked enzyme).

يُستعمل الميثوتركسات لمعالجة الصَدَفِيَّة (Psoriasis) والتهاب المفاصل الروماتويدي الوخيم (Severe rheumatoid arthritis)، إضافة إلى ضَرب كامل من السرطانات. ويمكن أن يُعطى داخل القِراب (Intrathecally) وطريقه الرئيسي للانطراح (Elimination) هو الطريق الكلوي.

وهذه هي بعض الحقائق الإضافية حول مُضادات المُستقلَبات لمن كان قلبه قوياً.

يجب تنشيط مضاهِئات البيورين (Purin analogues) [المُستعملة في ابيضاض الدم (Leukemia) واللِمْفومة (Lymphoma)] كلها. وهي تشمل الثيوجوانين (Thioguanine) والمركابتورين (Mercaptopurin) وكذلك يجب تنشيط مُضاهِئات البريميدين (Pyrimidine) وهي تشمل السيتارابين (Cytarabine) والفلورويوراسيل (Fluorouracil).

قارن هذا التنشيط (Activation) مع ذلك الذي لمضادات الفيروسات (أنظر الفصل 33).

المضادات الحيوية والمنتجات الطبيعية الأخرى
(Antibiotics and other natural products)

المضادات الحيوية كلها تُعطِّل وظيفة الدنا (DNA function).

ترتبط معظم هذه الأدوية بطريقة ما مع الدنا (الحمض النووي الريبي منزوع الأكسجين) (DNA)، ومن الأسهل تقسيم المضادات الحيوية إلى مجموعتين اثنتين: الأنثراسيكلينات (Anthracyclines) وأخرى.

للأنثراسيكلينات سُمية قلبية. وهي تشمل الدوكسوروبيسين (مجال واسع من السرطانات)، والدونوروبيسين (ابيضاضات الدم الحادة)، والإيداروبيسين [ابيضاض الدم، ولِمْفُومة هودجكين (Hodgkin's lymphoma)]

وقد سُميَّت الأنثراسيكلينات بهذا الاسم نسبة إلى بنيتها الكيميائية. ومع ذلك، فالبنية ليست بالأهمية الأولية بالنسبة لنا؛ فالسُّميَّة القلبية هي الشيء الأكثر أهمية لأن تعرفه حول ما أطلق عليه (D-rubcine)، الأدوية التي تبدأ بحرف d وتنتهي بالأحرف «روبيسين». ألقِ الضوء عليها، ضع بطاقة تأشير، افعل أي شيء يجعلك تتذكرها. تتضمن السمية القلبية اضطراب النُّظُم، تناقص في الوظيفة، تَنَكُّس اللُّيَيف العضلي (Myofibrillar degeneration)، نخر بؤري (Focal necrosis) للخلية العَضَلِيَّة (Myocytes). ويبدو أن ضرر السمية القلبية الإكلينيكي يحدث مع كل جُرعة. وقد أُفترض أن سبب الضَرَر هو توليد الجذور الحرة (Free radical) والأكسدة بالبيروكسيد (Peroxidation).

والآن حول المضادات الحيوية الأخرى التي تنتهي بالأحرف «ميسين» (-Mycins).

يُسبب البليوميسين (Bleomycin) حدوث تليُّف رئوي **مميت**. وليست له تأثيرات كابتة للنِّقي (Myelosuppressive) هامة.

يمكن أن يُستعمل البليكاميسين (Plicamycin) (الميثراميسين Mithramycin) لمعالجة فرط كالسيوم الدم المُهدِّد للحياة المرتبط بالخَباثَة (Malignancy).

يُثبِّط البليكاميسين ارتشاف (Resorption) العظم بواسطة بانيات العظم (Osteoblasts) وهذا مما يُخفِّض كالسيوم المصل. وتظهر هذه الحقيقة أيضاً في الأمكنة الأكثر انعزالية.

دعنا الآن ننتقل إلى المنتجات النباتية الأخرى، أو العوامل التي تحدث بشكل طبيعي.

ترتبط قَلَوانيَّات العِنَّاقية (Vinca alkaloids) (الڤينكريستين، والڤينبلاستين، والڤينوريلبين) مع التوبولين (Tubulin) وتمزِّق الجهاز المِغْزَلي (Spindle apparatus) أثناء انقسام الخلية.

تُعدّ هذه الأدوية الثلاثة من الأدوية الأكثر أهمية لكي تعرفها.

بالنسبة للڤينكريستين، فإن السمية العَصبيَّة محدودة بالجرعة. وبالنسبة للڤينبلاستين والڤينوريلبين، فإن سمية نِقي العظم محدودة بالجرعة.

إذا استطعت أن تتذكر أن أحدهم له سمية عصبية والاثنين الآخرين لهما سمية لنِقي العظم، عندها لاحظ أن الڤينبلاستين والڤينوريلبين هما سامين لنِقي العظم.

الباكليتاكسيل (Paclitaxel) هو عامل جديد من بين الأدوية المضادة للسرطان الأكثر فعالية. ويعمل بمنع إزالة البَلْمَرَة للأُنَيبيبات (Depolymerization of microtubules).

لقد عُزِل الباكليتاكسيل من الطَّقسوس الباسيفكي (Pacific yew) النادر وإن الكميات محدودة جداً. ويُخلَّق الباكليتاكسيل من طليعة (Precursor) معزولة من شجرة الطَّقسوس الأوروبية الأكثر توافراً.

إن الإيتوبوسيد (Etoposide) والتينيبوسيد (Teniposide) هما من المنتجات النباتية اللذين لا يفعلان بطريقة الارتباط مع الأُنيبيبات. إنهما يُثبطان التوبوايزوميراز (Topoisomerase).

يقع هذان الدواءان في أسفل قائمة المعلومات غير الهامة. ادرس الاسماء إذا كان لديك الوقت والطاقة. وقد ذُكرا هنا بحيث أن لاتُعمِّم فعل التوبولين (Tubulin) على كل المنتوجات النباتية الطبيعية.

العوامل الهُرمونية (Hormonal agents)

تستعمل هذه الأدوية لمعالجة الأورام الحساسة للهرمونات، مثل أورام الثديين، والبروستاتة، والرحم.

تتعلق التأثيرات الثانوية لهذه الأدوية بالتبدّلات الهرمونية التي تُحرِّضُها وليس بالأفعال السّامة للخلايا. ومن الواضح، يتوجب أن يملك الورم مُستقبلات للهُرمونات حتى يكون للأدوية تأثير عليها.

يُعدّ التاموكسيفين والتورميفين مُناهِضان تنافسيان لمُستَقْبِلَة الإستروجين، ويستعملان في معالجة سرطان الثدي (Breast cancer).

يُعدّ الفلوتاميد مُناهِض تنافسي للتستوستيرون (Testosterone) ويُستعمل لمعالجة سرطان البروستاتة.

تُحصِر مُناهِضات الهرمون المُطلِق للهُرمون المُلَوتِن (LH-RH antagonists) [والأكثر شيوعاً منها هو اللوبروليد (Leuprolide)] إطلاق مُوَجِّهَة الغُدَد التَّناسُلية (Gonadotropin relaese)؛ وهذا يؤدي إلى نقص إنتاج الإستروجين (Estrogen) والتستوستيرون (Testosterone).

يتحكّم الهرمون المُطلِق للهُرمون المُلَوْتِن (Luteinizing hormone-release hormone) (LH-RH) بإطلاق مُوَجِّهة الغُدد التناسُلية. ويؤدي إحصار الهرمون المُطلِق للهُرمون المُلوتِن (LH-RH) إلى نقص في الإستروجين والتستوستيرون. وهذا مشابه لتأثير مُناهِضات الإستروجين والتستوستيرون. تُستعمل مُناهِضات الهُرمون

المُطلِق للهُرمون المُلَوْتن (LH-RH) في معالجة سرطان البروستاتة. يمكن للمعالجة البَدئية باللوبروليد أن تسبب زيادة مؤقتة في إنتاج التستوستيرون، ولهذا فإنه يُستعمل غالباً بالمشاركة مع الفلوتاميد.

عوامل متنوعة (Miscellaneous agents)

ثمة أدوية مضادة للسرطان عديدة أخرى. وقد تم تصنيف بعض منها عَرَضياً كعوامل مُؤلكِلَة (البروكاربازين، السيسبلاتين). قارن من فضلك الأدوية المذكورة في القائمة الأولى مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية.

للسيسبلاتين (Cisplatin) سُمية كلوية محدودة بالجرعة (Dose-limiting renal toxicity).

يُعدّ السيسبلاتين من الأدوية المتنوعة والذي يندرج غالباً في معظم الكتب الفارماكولوجية. ادرسه أولاً. إذ أنه يُزوِّدك بمعلومات أكثر تفصيلاً. ادرس أسماء بعض الأدوية المتنوعة الأخرى.

الهيدروكسي يوريا (Hydroxyurea) يُثبِّط مُختَزلَة الريبونوكليوتيد.

الميتوتان (Mitotane) يُستعمل لمعالجة سرطانة غُدة قشر الكُظر (Adrenocortical adenocarcinoma).

الكاربوبلاتين (Carboplatin) وهو مُضاهِئ للسيسبلاتين.

والعوامل مثل الريتينالية (Retinoids) تنبه النمو لسَلَفِيَّات الكريات الحُمر والنخاعية (Myeloid and erythroid progenitors) وتسبب تمايُز خلايا ابيضاض الدم النخاعية (النِّقيانية) (Myeloid). وقد أظهرت التجارب الإكلينيكية أن حمض الريتينويك المَفروق (Trans-retinoic acid) [التريتينوين (Treninoin)] يُحرِّض هَدْأة (Remission) ابيضاض الدم سَليف النَقَوي(Promyelocytic) الحاد.

العوامل المعدّلة للمناعة (Immunomodulating agents)

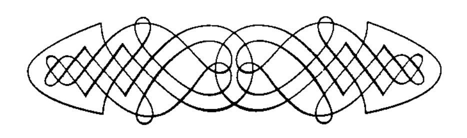
يُعدّ التعديل في جهاز المناعة للمساعدة بالتخلص من الخلايا الورمية مجالاً نشطاً للبحوث. والمرمى هو تعزيز وظيفة الخلية التائية (T.cell) والخلايا الفاتكة الطبيعية. وتتضمن الأساليب إعطاء الأضداد أُحادية النسيلة (Monocloclonal antibodies)، والسيتوكينات (الإنترفيرونات) (Cytokines;Interoferons) المُعدِّلة للمناعة، والخلايا المُؤهّلة للمناعة (Immunocompetent)، واللقاحات(Vaccines).

إذا أردت أن تبدأ بالأسهل، فالإنتروفيرون الألفا (α) يستعمل في معالجة الابيضاض المُشَعَّر الخلايا (Hairy cell leukemia).

عوامل النمو الخَلَوي (Cellular growth factors)

وهذه العوامل هي أيضاً مجالاً للبحوث. إذ من المأمول ظهور أدوية جديدة أيضاً في هذه المجموعة. والفكرة هي تحريض الخلايا الجذعية (Stem cells) في نِقي العظم لتعجيل الشفاء من الأدوية السامة للخلايا. ولهذا، فإن هذه الأدوية هي نوع من المُساعد للأدوية المضادة للسرطان التي كنا قد ناقشناها.

وهنا ثمة نقطتان أكثر أهمية: يُستعمل الفيلجراستيم (Filgrastim) [عامل تنبيه مستعمرات الخلايا المُحَبَّبة (Granulocyte colony-stimulating factor)] لتعجيل شفاء العَدِلات (Neutrophils) ويُستعمل السارجراموستيم (Sargramostim) [عامل تنبيه مستعمرات بلاعم الخلايا المُحبَّبة (Granulocyte-macrophage colony-stimulating)] لتعجيل إعادة نمو خلايا (Repopulation) نِقي العظم بعد المعالجة الكيميائية، والشعاعية، وزرع نِقي العظم.



القسم السادس

الأدوية المؤثِّرة على الجهاز الصِّمَّاوي

(Drugs that affect the endocrine system)

الفصل السادس والثلاثين: الهُرمونات القِشْرية - الكُظْرِيَّة

الفصل السابع الثلاثين: الستيرويدات الجِنسيَّة

الفصل الثامن والثلاثين: أدوية الدَّرقيَّة والأدوية المضادة للدَّرقيَّة

الفصل التاسع والثلاثين: الإنسولين والجلوكاجون والأدوية الفموية الخافِضَة لسُكَّر الدم



الفصل السادس والثلاثون

الهُرمونات القِشْرية الكُظْرِيَّة

(Adrenocortical hormones)

تنظيم الصنف

القِشْرانيَّات السُّكَّرية

القِشْرانيَّات المعدنيَّة

مُثبِّطات تخليق الستيرويدات القِشْرِيَّة

تنظيم الصنف (Organization of class)

يرتبط مُصطلح *الستيرويد (Steroid)* بالإطار البِنيَوي الرئيسي لهذه السلسلة من المركبات (الشكل 36-1).

تُنتَج المركبات الستيرويدية بواسطة قِشْر الكُظْر (Adrenal cortex) وتدعى ستيرويدات قِشرية كُظرِيَّة (Adrenocorticosteroids)، ويمكن أن تُقسم إلى مجموعتين رئيسيتين اعتماداً على استقلابها النسبي للنشاط (قِشراني سُكَّري) (Glucocorticoid) مقابل تنظيم الكهارل (Electrolyte regulating) قِشراني مَعْدَني (Mineralcorticoid). وبالطبع، إن لكل مركب تأثيرات على كل من الاستقلاب وتوازن الكَهارل، ولكن عادة ما يكون أحد التأثيرين أكثر فعالية من الآخر. وتستجيب كل خلية في الجسم تقريباً لهذه المركبات.

قارن هذه القائمة من الأدوية مع القائمة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية وقم بأي تبديل ضروري.

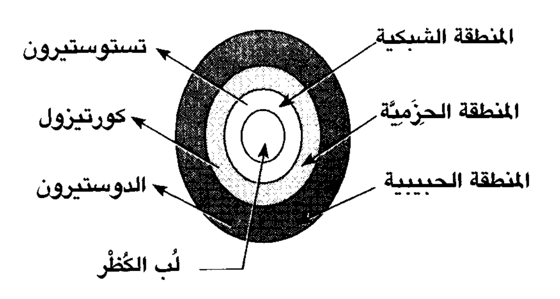
القِشراني السكَّري	الفاعلية المساوِية	القِشراني المعدني
ديكساميثازون (Dexamethasoe)	كورتيزول (Cortisol)	فلودروكورتيزون (Fludrocortisone)
بريدنيزون (Perdnisone)	هيدروكورتيزون (Hydrocortisone)	
بيتاميثازون (Betamethasone)		
ميثيل بريدنيزولون (Methylprednisone)		
بريدنيزولون (Prednisolone)		
تريامسينولون (Triamcinolone)		

نواة قِشراني سكَّري أساسية

ألدوستيرون

كورتيكوستيرون

(الشكل 36-1): يُظهر هذا الشكل البنية الستيرويدية الرئيسية، مع مثالين للهُرمونات القِشْرية ـ الكُظريَّة.



(الشكل 36-2): يُذكِّرك هذا الشكل بطبقات قِشر الكُظْر والهُرمونات التي تُنتجها كل طبقة.

يُعد الهيدروكورتيزون (Hydrocotisone) [الكورتيزول (Cortisol)] القِشراني السُكَّري الرئيسي الذي يتم إنتاجه من قِبَل غُدد الأكْظار (Adrenal glands).

لاحظ أن الهيدروكورتيزون وقريبه الوثيق، الكورتيزول، هما الدواءان الوحيدان اللذان لهما أفعال استقلاب متساوية (قِشراني سُكَّري) وتوازن الكَهارل (Electrolyte balance) (قِشراني معدني). تذكَّر هذا. ثم لاحظ، هناك العديد من الأدوية المذكورة في الجدول على اليمين (قشراني سُكَّري) أكثر من تلك المذكورة على اليسار (قشراني معدني). ولذلك، إذا كان يتوجب عليك أن تحزِر فعالية دواء ما، فاحزِر فعالية القِشراني السُكَّري. ولكن من المفضل حتى الآن، أن تتعلم الدواء القِشراني المعدني على اليسار (حيث أنه يبدأ بحرف "F").

الألدوستيرون هو الهُرمون القشراني المعدني الرئيسي الذي يتم إنتاجه من قبَل الغدد الكظرية.

من المفيد حتى هذه النقطة مراجعة قليلاً من التشريح (Anatomy) والفيزيولوجيا (Physiology) للغُدة الكُظْرية، مع التأكيد بشكل خاص على قشر الكُظْر (الشكل 36-2). تذكَّر أن لُب الكُظْر (Adrenal medulla) يُنتج الإبينفرين (Epinephrine) والنورإبينفرين (Norepinephrine). ويوجد ثلاث طبقات داخل قِشر الكُظْر. تُنتج المِنطَقة الحُبيبيَّة (Zona glomerulosa) (الطبقة الخارجية)

المركبات التي تُضبِّط توازن الكهارل، مثل الألدوستيرون. وتُنتج المِنْطَقَة الحزمية (Zona fasciculata) (الطبقة الوسطى) المركبات التي تُنظِّم الاستقلاب، مثل الهيدروكورتيزون. وتُنتج المِنْطَقَة الشَبَكيَّة (الطبقة الداخلية) الهُرمونات الجنسيَّة (أنظر الفصل 37). إن هُرمون النُّخاميَّة (Pituitary) [الهُرمون الموجِّه لقِشر الكُظْر (Adrenocorticotropic hormone;ACTH)] يُضبِّط إفراز الطبقتين الداخليتين بشكل رئيسي. ويُضبَّط إنتاج القِشْرانيَّات المعدنية بجملة الرينين ـ الأنجيوتنسين (Renin-angiotensin system).

تُعدّ الأفعال الفارمكولوجية للستيرويدات امتداداً لتأثيراتها الفيزيولوجية.

وهذا ما يجب أن يبدو واضحاً بذاته، ولكنه يُنسى أحياناً.

ترتبط كل الستيرويدات (بما فيها الستيرويدات الجنسيَّة) مع المُستقبلات داخل الخلايا في الأنسجة المُستهدَفَة.

بعد الدخول إلى الخلية والارتباط مع المُستقبِلَة، يُنقل مركب المُستقبلَة ـ الهُرمون إلى داخل النُواة حيث يؤثر كعامل نَسْخ للجينات (Genes) النوعية. وستتم مراجعة أفعال القِشْرانيَّات السُكَّرية والقِشْرانيَّات المعدنية بشكل منفصل.

القِشْرانيَّات السُكَّرية (Glucocorticoids)

توجد مُستقبلات القِشراني السُكَّري افتراضياً في كل خلية في الجسم.

القِشْرانيَّات السُكَّرية تُعزِّز استقلاب البروتينات واستحداث السُكَّر (Gluconeogenesis).

تنبّه القِشْرانيَّات السُكَّرية تكوين الجلوكوز وتسبب تفكيك البروتينات إلى أحماض أمينية (Amino acids). والتأثير الصافي هو زيادة مستويات جليكُوجين (Glucogen) الكبد، و مستويات جلوكوز الدم على الريق، ونتاج النتروجين البولي.

تُثبِّط القِشْرانيَّات السُكَّرية الالتهاب (Inflammatory) والاستجابات المناعية. وهذا هو الأساس في استعمالها العلاجي والسبب عند المرضى الخاضعين للمعالجة بالقِشْرانيَّات السُكَّرية في زيادة حساسيتهم للعداوى (الإصابة بالأمراض المُعْديَّة) (Infections).

تُستعمل القِشْرانيّات السُّكَّرية بالإعاضَة (Replacement therapy) عند المرضى المصابين بخلل وظيفي في الغُدد الكُظْرِيَّة. ولكن الاستعمال الأكثر أهمية للقِشرانيات السُّكَّرية هو إنقاص الالتهاب أو حَصْر الاستجابات المناعية والأرجيَّة (Allergic) حيث تُحصَر كل المراحل في العملية الالتهابية (Inflammatory process).

وللقِشرانيات السُّكَّرية عدد من الأفعال الأخرى. ويجب أن تقرأ حولها، ولكن لاتحاول أن تحفظها باكراً. تذكّر أن هذه المركبات تؤثر في كل خلية في الجسم تقريباً.

> تظهر مُضاعَفات (Complications) المعالجة بالقشرِانيات السُّكَّرية في كل الأجهزة العضوية.

وهذا ما يجب أن يكون بَدَهيّاً. ولأن القِشْرانيّات السُّكَّرية تؤثر في كل خلية في الجسم تقريباً، فيمكن أن تنشأ التأثيرات الضائرة (Adverse) من كل خلية في الجسم تقريباً. والاستعمال قصير الأمد (مثلاً، في حالات الربو) هو بشكل عام مأمون (Safe). ويطرح استعمالها طويل الأمد مشكلات خاصة.

> المضاعَفَة الخطرة الكامِنة للاستعمال طويل الأمد هي تخلخُل العَظم (Osteoporosis).

تُؤثر القِشْرانيّات السُّكَّرية في استقلاب العظم حسب طرق عديدة. والنتيجة النهائية هي نقص التَكلُّس (Calcification). وفي المعالجة طويلة الأمد، يحدث أيضاً إعادة توزيع الدُهن (Fat)، مما يؤدي إلى سِمْنَة جذعيَّة (Truncal obesity)، وأوجُه بَدريَّة (Moon facies)، وحَدَبَة الجاموس (Buffalo hump). وتُسبب التأثيرات على استقلاب البروتين التحام متأخر للجرح.

القِشْرانيّات المعدنية (Mineralocorticoids)

> تُكْتَنَف القِشْرانيّات المعدنية في توازن الملح والماء.

تُزيد القِشرانيات المعدنية مُعدّل إعادة امتصاص الصوديوم، والبيكربونات،

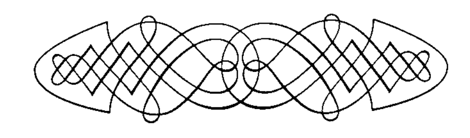
والماء وإفراغ البوتاسيوم. وهذه الأفعال تساعد في المحافظة على التراكيز الطبيعية للصوديوم والبوتاسيوم في المصل (Serum).

مُثبِّطات تخليق الستيرويدات القِشْريَّة
(Inhibitors of adrenocorticoid synthesis)

تُستعمل هذه المجموعة من الأدوية إكلينيكياً لمعالجة فَرط إنتاج القِشْرانيَّات السُّكَّرية التي تظهر في بعض الأمراض (داء كوشينج (Cushing's disease)، وسَرطانة الكُظْر، وأمراض أخرى).

يُثبط الميتيرابون (Metyrapone) والأمينوجلوتيثيميد (Aminoglutethimide) تخليق الستيرويدات القشرية. و تمييز الإسم هنا هو الشيء الأكثر أهمية. إذا كان لديك الوقت الكافي والطاقة، أضف آليات الفِعل.

يُثبِّط الميتيرابون والأمينوجلوتيثيميد تحوُّل الكوليستيرول إلى البرجنينولون (Pregnenolon) بواسطة أحد الإنزيمات الذي يدعى 11- بيتا هيدروكسيلاز (11-β-hydroxylase) (الخطوة المُحدِّدة للمُعدّل في تخليق الستيرويد). يُثبِّط أيضاً كل من الكيتوكونازول (Ketoconzole)، العامل المضاد للفُطريَّات، والسبيرانولاكتون (Spiranolactone)، المُناهِضة للألدوستيرون (Aldosterone)، تخليق الهُرمونات الكُظْرية.



الفصل السابع والثلاثين

الستيرويدات الجِنْسيَّة

(Sex steroids)

تنظيم الصنف

الإستروجينات

مُضَادات الإستروجين

البروجِستينات

مُضَادات البروجستين

مانعات الحَمْل الفَمَويِّة

الأندروجينات

مُضَادات الأندروجين

السيلدينافيل

تنظيم الصنف (Organization of Class)

تُنتَج الهُرمونات الجنسيّة من قِبل الغُدد التناسُليَّة والطبقة الداخلية لقشْرَة لُبُّ الكُظْر (Adrenal medulla). يتم تضبيط تخليق وإطلاق الهُرمونات بالنُّخامِيَّة الأمامية (Anterior pituitary) (الهُرمون المُلَوتِن) [LH] والهُرمون المنبِّه للجريبات [FSH] وبالوطاء (Hypothalamus) [الهُرمون المُطلِق لمُوَجِّهة الغُدد التناسُلية (Gonadotropin-releasing hormone)].

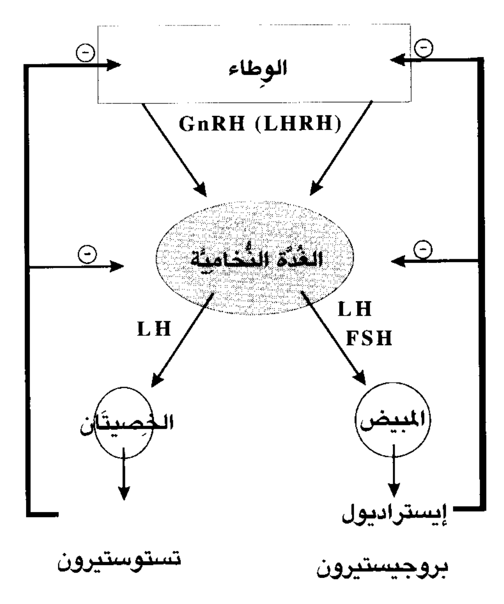
تُستعمل الستيرويدات الجنسية بشكل أولي علاجياً للمعالجة بالإعاضة (Replacement therapy) ولمنع الحَمْل (Contraception).

ومن السهل جداً تنظيم هذه الأدوية.

مُضادات الإستروجين (Antiestrogens)	الإستروجينات (Estrogens)
كلوميفين (Clomiphene) **تاموكسيفين (Tamoxifen)** رالوكسيفين (Raloxifene) توريميفين (Toremifene)	**ثُنائي إيثيل ستيلبيستيرول (Diethylstilbestrol)** **إيستراديول (Estradiol)** إيستريول (Estriol) إيسترون (Estrone) إيثينيل إيستراديول (Ethinyl estradiol) ميسترانول (Mestranol) كوينسترول (Quinestrol)
مُضادات البروجِستين (Antiprogestins) ميفيبريستون (Mifepristone)	**البروجِستينات (Progestins)** ***البروجستيرون (Progesterone)*** هيدروكسي بروجستيرون (Hydroxy progesterone) مِدروكسي بروجستيرون (Medroxyprogesterone) مِجيستيرول (Megesterol) نورإيثيندرون (Norethindrone) نورجستريل (Norgesterel)
مُضادات الأندروجين (Anti androgens) **فيناستيريد (Finasteride)** (مُثبِّط مُختزلة 5- ألفا 5α-reductase) أسيتات سيبروتيرون (Cyproterone acetate) فلوتاميد (مُناهضة مُستَقبلة) (Flutamide) (receptor antagonist)	**الأندروجينات (Androgens)** **تستوستيرون (Testosterone)** [مستحضرات عديدة (Several preparations)] دانازول (Danazol) فلوكسيميسترون (Fluoxymesterone) ميثيل تستوستيرون (Methyltesterone) تستولاكتون (Testolactone)

أولاً، قارن أسماء هذه الأدوية مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية في الصف. الأندروجينات التي ذُكرت هنا هي فقط الستيرويدات المُذَكِّرَة (Androgenic). ولم أُضمِّن العوامل المستعملة أولياً كعوامل ابتنائيَّة (Anabolic agents). لا تخف من مصادفة الأدوية في هذه القائمة إذا لم تظهر في كتابك المدرسي. ثانياً، انظر إلى كل اسم وقرر فيما إذا كنت تعرف لماذا يتواجد. (أي، هل تعرف أن النورجستريل هو بروجستين؟) ضع تلك الأدوية التي لم تتأكد منها في قائمتك لتمييز الاسم. والبقية من هذه القائمة سهلة، خاصة إذا تذكرت فيزيولوجية الغُدد الصَمَّاء (Endocrine physiology) (الشكل 37-1).

وكما هو الحال مع القِشرانيات السُكَّرية، فإن الستيرويدات الجنسية ترتبط مع مُستَقْبِلات نوعية داخل الخلية التي هي عوامل انتساخ نووية (Nuclear transcription factors).



(الشكل 37-1): هذا مُخطَّط مُبسَّط جداً لتذكيرك بكيفيَّة تنظيم الستيرويدات الجنسية. وهناك آليات ارتجاع (Feedback mechanisms) إضافية سلبية وإيجابية للغُدة النُّخاميَّة. الـ GnRH هو هُرمون مُطلِق لمُوجِّهة الغدد التناسُلية والذي يدعى أحياناً LH-RH [الهُرمون المُطلِق للهُرمون المُلَوتِن (Luteinizing hormone-releasing hormone)].

الإستروجينات (Estrogens)

الإستروجينات الرئيسية التي تُنتَج بالجسم هي الإيستراديول والإيسترون والإيستريول.

يُعدّ المبيض المصدر الأولي للإيستراديول. أما الإيسترون والإيستريول فهما مُستَقْلَبان للإيستراديول، بواسطة الكبد.

إن الاستعمال الأكثر شيوعاً للإستروجينات هو في مانعات الحَمْل الفَموية ولكنها تُستعمل أيضاً كمعالجة بالإعاضة عند المرأة في الحالة التالية للإياس (Postmenopausal).

تُستعمل المعالجة بالإستروجين المُوَلَّف مع البروجِستينات لحَصْر الإباضة (Ovulation) ومنع الحَمْل. وتُستعمل الإستروجينات، عند المرأة في الحالة التالية للإياس، لإنقاص أعراض الإياس (Menopause) ولإنقاص تخلخُل العظم. يمكن للمعالجات الهُرمونية بالإعاضة أن تُخفِّف فَقْد العظم، ولكنها لاتستطيع عَكس النَقَائص الموجودة (Existing deficits).

التأثيران الجانبيان الأكثر شيوعاً عند استعمال الإستروجينات هما الغثيان والقُياء.

تُسبب الإستروجينات أيضاً إيلام الصدر، وفَرط تَنَسُّج بِطانة الرَحم (Endometrial hyperplasia)، وفرط تصبُّغ (Hyperpigmentation) ووَذَمَة (Edema) (احتباس صوديوم وماء)، وزيادة في الوزن. تنزع هذه التأثيرات الجانبية للإستروجينات عند المرأة في الحالة التالية للإياس لأن تكون أقل إزعاجاً عند استعمال جُرعات أقل.

يترابط ثنائي ***إيثيل ستيلبيستيرول (Diethylstilbesterol)*** (جُزيء لاستيرويدي) مع سرطانة عُنُقيَّة (Cervical) ومِهبليَّة (Vaginal) عند بنات السيدات اللواتي كن قد أخذن الدواء خلال مدة الحَمْل.

مُضَادات الإستروجين (Antiestrogens)

هناك مجموعتان رئيسيتان من مضادات الإستروجين: المُؤثرات النوعية على مُستقبِلات الاستروجين (التاموكسيفين والمركبات القريبة منه) والكلوميفين.

الكلوميفين (Clomiphene) ينبِّه وظيفة المبيض ويُستعمل في مُعالجة العُقْم (Infertility).

يتداخل الكلوميفين مع الارتجاع التثبيطي (Inhibitory feedback) للإستروجينات في الغُدَّة النخامية (Pituitary) والوطاء (Hypothalamus)، مما يؤدي إلى زيادة في إطلاق الهُرمون المُطلِق لمُوَجِّهة الغُدَد التناسلية ومُوَجِّهات الغُدد التناسلية (Gonadotropins) وإلى تحريض المَبيض.

يُستعمل التاموكسيفين في معالجة سرطان الثَدْي الذي يملك مُستقبلات إستروجين وقد عُولج بالتفصيل في الفصل الخامس والثلاثون. وأيضاً قد تمت دراسة التاموكسيفين للوقاية من سرطان الثَدْي عند النساء ذوات الاختطار العالي.

يُعدّ الرالوكسيفين (Raloxifen) أحد الأصناف الجديدة التي تؤثر على مُستقبلات الاستروجين نوعياً (Estrogen receptor modulators). وقد دُرست هذه الأدوية لمعرفة مَقدرِتها في التأثير على مُستقبلات الاستروجين في بعض الأنسجة (العظم) وليس على الأنسجة الأخرى (الثَدْي والرحم). وقد تمت الموافقة على استعمال الرالوكسيفين لمعالجة تَخلخُل العظم التالي للإياس (Postmenopausal osteqporosis) (أنظر الفصل الخامس والأربعون).

البروجِستينات (Progestins)

البروجيستيرون (Progesterone) هو البروجِستين الطبيعي الرئيسي.

يُنْتَج البروجيستيرون في الجسم الأصفر (Corpus luteum) والمَشيمَة (Placenta). وعمله هو المحافظة على بطانة الرَّحِم (Uterine endometrim) في طور الإفراز.

الاستعمال الرئيسي للبروجِستينات هو في مانعات الحَمْل الفموية.

تشمل الاستعمالات الإكلينيكية الأخرى للبروجِستينات نزف الخَلَل الوظيفي الرحمي، وكَبْت الإرضاع بعد الوَضع (Postpartum lacation)، ومعالجة عُسر الطَّمْث (Dysmenorrhea)، وتدبير الانتباذ البِطاني الرحمي (Endometriosis).

إن التأثيرات الثانوية الأكثر شيوعاً لاستعمال البروجِستين هي زيادة الوزن، والوَذَمَة، والاكْتئاب (Depression).

وقد يحدث تجلُّط متزايد، يقود إلى التهاب الوريد الخُثاري (Thrombophlebitis) أو انصمام رِئوي (Pulmonary embolism).

مضادات البروجِستين (Antiprogestins)

الميفيبريستون (Mifepristone) هو مضاد بروجِستين يعمل لإنهاء الحَمْل من خلال تخريب مُبَطِّن الرَّحم (Uterine lining).

إن النظام الحالي للإجهاض (Abortion) الطبي هو عملية متعددة الخطوات. فيعطى الميفيبريستون أولاً، ويُتبع بعد يومين بالميزوبروستول (Misoprostol) أنظر الفصل 42). يمكن أن يُستعمل الميفيبريستون، كمضاد بروجستين، أيضاً في معالجة حالات العُقْم، والانتباذ البِطاني الرحمي، وبعض الأورام. وله تأثير كامن كمانع للحَمْل.

مانعات الحَمْل الفَمَوِيَّة (Oral contraceptives)

إن الوسائل الدوائية الأكثر شيوعاً في منع الحَمْل هي استعمال الإستروجينات والبروجِستينات لتثبيط الإباضة (Ovulation).

إن آلية فعل مانعات الحَمْل الفموية ليست مفهومة تماماً. فالإستروجين يُؤمن ارتجاعاً سلبياً (Negative feedback) إلى الغُدَّة النُّخامية، مما يُثبِّط لاحقاً إطلاق الهُرمون المُلَوْتن (LH) والهُرمون المُنبِّه للجُريب (FSH)، وهذا يمنع الحَمْل. والبروجِستين يثبِّط لاحقاً أيضاً الهُرمون المُلَوتن (LH) ويُضاف لتنبيه النزف الانسحابي (Withdrawal bleeding).

يؤمن البروجستين أيضاً بمفرده بشكل حبة (Pill form) (الحبة الصغيرة) أو بشكل غرسَات (Implants) مَنْع الحَمْل.

يترابط استعمال البروجستين لوحده مع نـزف رحم غير مُنْتَظَم.

تُعزى التأثيرات الثانوية لمانعات الحمل الفموية إلى الإستروجينات والبروجستينات التي تشكل جزءاً من الحبَّات (Pills).

آمل أنك قُلت «انتظر، هذا واضح!» إن التأثيرات الثانوية الرئيسية لتوليفة (Combination) الحَبَّات هي امتلاء الثديين (Breast fullness)، والغثيان والقيء (إستروجين)، والاكتئاب، والوَذَمَة (بروجستين). وهناك وقوع متزايد للتجلُّط غير الطبيعي عند النساء اللواتي يدخِّن السجائر وفوق عمر الخامسة والثلاثين.

الأندروجينات (Androgens)

تملك الأندروجينات تأثيرات مُـذَكِّـرَة (Masculinizing) وابتنائية (Anabolic)عند الرجال والنساء. تشمل التأثيرات الابتنائية زيادة في كتلة العَضَل، وزيادة في كثافة العظم، وزيادة في كتلة خلايا الدم الحمراء. وتشمل التأثيرات التذكيرية (التَرْجيل) (Virilizing) الإنطاف (Spermatogenesis)، والخَلَل الوظيفي الجنسي، أو ترميم وتطوير المُمَيِّزات الذكَرية. ومن الممكن فصل (إلى حد ما) الفعاليات المُذكِّرة عن الابتنائية بتعديل بنية الستيرويد.

يُعدّ **التستوستيرون (Testosterone)** الأندروجين الرئيسي المُنتَج في الجسم.

يُنتَج التستوستيرون من قِبَل خلايا لايديج (Lydig cells) في الخصيتين ومن قبل المبيضين والغُدد الكُظرية. يتم تضبيط إفراز التستوستيرون بواسطة إشارات هُرمونية (Hormonal signals) من الوِطاء والغُدَّة النُّخامية الأماميّة.

الاستعمال العلاجي الأولي للأندروجينات هو من أجل المعالجة بالإعاضة للمرضى المصابين بالعَوَز الخُصْوِي (Testicular deficiency).

ورغم أن الاستعمال الأكثر شيوعاً للأندروجينات هو من أجل المعالجة بالإعاضة، فهناك استعمالات أخرى. إذ يمكن استعمال الأندروجينات لتنبيه نمو العظم الخطي (Linear bone growth) وفي معالجة فقر الدم.

وقد طُوِّر الدانازول (Danazol) للاستعمال في معالجة الانتباذ البطاني الرَّحمي (Endometriosis).

تعود التأثيرات الثانوية للأندروجينات إلى أفعالها الفيزيولوجية.

وهذا بسيط بما فيه الكفاية. الاندروجينات تسبب تذكير (ترجيل) (Virilization) النساء، ويشمل العُدّ (حَبُّ الشباب)، ونمو شعر الوجه، وتعميق (Deepening) الصوت، ونمو عضلات زائد. وتسبب الأندروجينات عند الرجال العَنانة(Impotence)، ونقص في الإنطاف، وتَثَدي الرَّجل (Gynecomastia)، وشذوذات كبدية، واضطرابات نفسية. وتسبب الأندروجينات عند الأطفال غَلق الصَّفائح المُشاشيَّة (Epiphysical plates) ونُضج جنسي غير طبيعي. وكل هذا يجب أن يُفهم من المعنى ولا تحتاج إلى حفظه.

مُضَادات الأندروجين (Antiandrogens)

تشمل المُناهضات التنافسية للتستوستيرون أسيتات السيبروتيرون (Cyproterone acetate) والفلوتاميد (Flutamide) استُعمل هذان المركبان لمعالجة نمو الشعر الزائد عند النساء وسرطانة البروستاتة عند الرجال.

الفيناستيريد (Finasteride) وهو مثبِّط مُختزِلَة -5- ألفا (5α-reductase) يُستعمل لمعالجة حالات الضَخامَة البروستاتية الحَميدة (Benign prostatic hypertrophy) (ولتنبيه نمو الشعر).

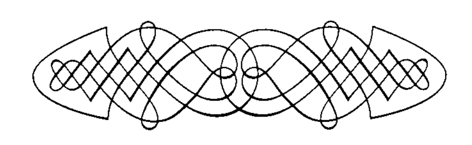
تُحوِّل مُختزِلة -5- ألفا التستوستيرون إلى ثنائي هيدروالتستوستيرون (Dihydrotestosterone)، وثنائي هيدرو التستوستيرون هو الأندروجين الرئيسي داخل الخلايا في معظم النُسُج المُستهدفة. والفيناستيريد فعال في كَبْت الوظائف الإضافية (Accessory) دون التدخل مع الشَبَق (Libido) (المُتواسِط بالتستوستيرون).

السيلدينافيل (Sildenafil)

لا، لايُعدّ السيلدينافيل ستيرويداً جنسياً، ولكن لم يكن هناك مكان جيد في الكتاب لوضعه فيه. ومن قصر النظر تخصيص فصل لدواء واحد، وهذا يبدو مكاناً جيداً لأي مركب لمناقشته.

السيلدينافيل يُثبِّط الفُسفوديستِراز (Phosphodiesterase) الموجودة في العَضَلات الملساء الوعائية (Vascular smooth muscle). وهو عامل فعال فموياً يُستعمل في معالجة الخلل الوظيفي للانتصاب (Erectile dysfunction).

يُطلَق أكسيد النتريك (Nitric oxide) من النهايات العصبية والخلايا البِطانية. ويرتبط مع المُستقبلات على العضلة الملساء للجسم الكَهفي (Corpus cavernosum) ويُطلِق إشارة تكوين أُحادي فسفات الجوانوزين الحلقي (cGMP). يُسبب أُحادي فسفات الجوانوزين الحلقي ارتخاء العضلات الملساء، مما يسمح بالتَحَقُّل (Engorgement). تنعكس هذه العملية بالفُسفوديستِراز التي تُحوِّل أُحادي الجوانوزين الحلقي (cGMP) إلى أُحادي فسفات الجوانوزين (GMP). والسيلدينافيل يُثبِّط هذه الفسفوديستِراز. يقوي السيلدينافيل الفعل الخافض للضغط للنترات (Nitrate). وقد يؤدي استعمال السيلدينافيل مع النترات إلى انخفاض مميت في ضغط الدم.





الفصل الثامن والثلاثين
أدوية الدَّرَقِيَّة والأدوية المُضادّة للدَّرَقِيَّة
(Thyroid and antithyroid drugs)

تنظيم الصنف

المعالجة بالإعاضة للدَّرقيَّة

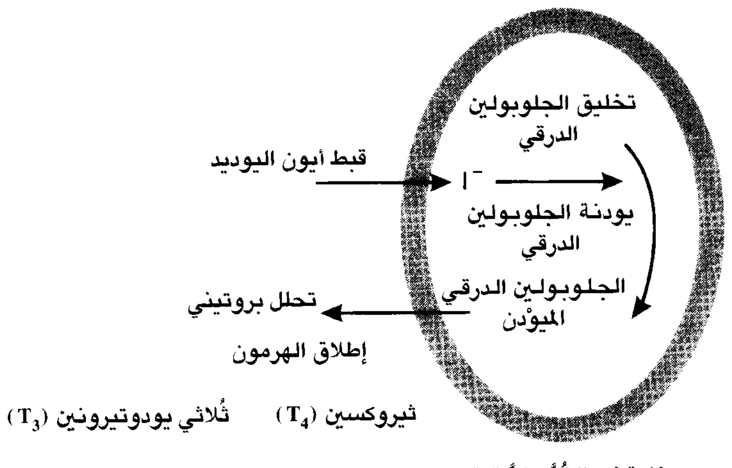
الأدوية التي لها فعل مُخفِّض للغُدَّة الدَّرقية

تنظيم الصنف (Organization of glass)

تُعدّ هذه الأدوية بسيطة جداً إذا استطعت أن تمييز الأسماء وإذا تذكَّرت كيف يتم التحكُّم بالغُدَّة الدَّرقية وكيف تقوم هذه الغدّة بتخليق هُرمون الدَّرقية (الشكل 38-1).

تُساعد الغدّة الدَّرقية بالمحافظة على مستوى كافٍ من الاستقلاب في الأنسجة. يؤدي قصور الدَّرقية (Hypothyroidism) (وجود مستويات منخفضة من الهُرمون) إلى بطء سرعة القلب (بُطء القلب) (Bradycardia)، وعدم تَحَمُّل البرد (Cold intolerance)، والبُطء الفيزيائي (البَدَني) (Physical slowing)، وعند الأطفال، يؤدي قصور الدَّرقية إلى تخلف عقلي وقامة قصيرة. أما فَرط الدَّرقية (Hyperthyroidism) (وجود مستويات عالية جداً من الهُرمون) فيؤدي إلى تسرُّع القلب، وعَصبيَّة (نَزَق) (Nervousness)، ورُعاش (Tremor)، وإنتاج زيد من الحرارة.

تُخزِّن الغدّة الدَّرقية الهُرمون الدَرَقي بشكل جلوبولين دَرَقي (Thyroglobulin).



(الشكل 38-1): يوجد في كل خلية دَرَقية قَبْط فعال (Active uptake) لليوديد (Iodide) ثم يُضَمَّن هذا اليوديد في ثمالات التيروزين (Tyrosine residues) في بروتين الجلوبولين الدَرَقي. ثم يخضع الجلوبولين الدَرَقي المُيَوْدَن لتحلُّل البروتين ليطلِق الهُرمون الدَرَقي على شكل ثُلاثي يودوتيرونين (T_3) وثيروكسين (T_4).

المعالجة بالإعاضة للدَّرَقِيَّة (Throid replacement thyrapy)

هناك هُرمونان دَرَقيان رئيسيان، هما ثُلاثي يودوتيرونين (T_3) وثيروكسين (T_4). وثلاثي يودوتيرونين (T_3) هو الشكل الأكثر فعالية.

يُعدّ الثيروكسين (T_4) منتج الإفراز الرئيسي للغُدَّة الدَّرقية. ويُفرز ثُلاثي يودوتيرونين (T_3) من قِبَل الغُدَّة الدَّرقية، ولكنه يُخلَّق أيضاً من استقلاب الثيروكسين (T_4) خارج الغُدَّة الدَّرقية. ويرتبط ثلاثي يودوتيرونين (T_3) والثيركسين (T_4) كلاهما مع الجلوبولين الرابط للثيروكسين (Thyroxine-binding globulin) ومع بروتينات عديدة أخرى في البلازما (Plasma). يُطلق على الـ (T_4) ثيروكسين والـ (T_3) ثلاثي يودوتيرونين.

الليفوثيروكسين (Levothyroxine) كملح الصوديوم لـ (T_4) هو الدواء الأكثر شيوعاً في الاستعمال للمعالجة بالإعاضة للغُدَّة الدَّرقية. **والليفوثيروكسين (Levothyroxine)** هو *دواء الاختيار* لمعالجة قُصور الدَّرقية.

الليوثيرونين (Liothyronine) كملح الصوديوم لـ (T_3) والليوتركس (Liotrix) كمزيج من (T_3)و (T_4) يُستعملان أيضاً لمعالجة قُصور الدَّرقية.

الأدوية التي لها فعل مُخفِّض لنشاط الغُدَّة الدَّرقية
(Drugs that are thyroid downers)

تتحقق معالجة فرط الدَّرقية باستئصال جُزء، أو كل، الغُدَّة الدَّرقية، مما يُثبِّط تخليق الهرمون الدَرَقي، أو بحَصْرِ إطلاق الهرمون من الغُدَّة.

يمكن استعمال الجراحة أو اليود المُشع (Radioactive iodine) لتخريب الغُدَّة الدَّرقية.

تذكَّر أنه يتم أخذ اليود من قِبَل الغدَّة الدَّرقية. ولهذا، فإن إعطاء اليود المُشع سيؤدي إلى تراكم النشاط المُشع في الغدَّة الدَّرقية. وهذه معالجة إشعاعية انتقائية.

البروبيل **ثيويوراسيل (Propylthiouracil)** والميثيمازول (Methimazole) يُثبطان التخليق الدَّرقي.

يُثبِّط البروبيل ثيويوراسيل والميثيمازول يَوْدَنَةَ (Iodination) مجموعات التيروزين ويقترنان بهذه المجموعات لتشكيل الهرمون الدَرَقي. وليس لهما تأثير على الجلوبولين الدَرَقي المُخزَّن أو على تحرر الهرمون الدَرَقي. ولهذا، سوف يكون هناك تأخير بين بدء المعالجة والتأثيرات الإكلينيكية طالما أن الجلوبولين الدَرَقي المُخزَّن ينطلق.

يُثبِّط البروبيل ثيويوراسيل أيضاً التحوُّل المحيطي (Peripheral) لـ (T_4) إلى (T_3).



الفصل التاسع والثلاثين
الإنسولين والجلوكاكون والأدوية الفَمويَّة الخافضَة لسُكَّر الدم
(Insulin, glucagon, and oral hypoglycemic drugs)

تنظيم الصنف

الأنسولينات

العوامل الخافضَة لسُكَّر الدم الفَمويَّة

(Organization of class) تنظيم الصنف

يُنبِّه المستوى العالي من الجلوكوز زيادة إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا (β) للبنكرياس. وعندها يقوم الإنسولين بسَوْق الكَربوهيدرات (السُكَّريَّات) إلى داخل الخلايا. ويُقال عن المرضى الذين لديهم مستويات عالية من الجلوكوز في دمهم بأن لديهم الداء السُكَّري (Diabetes mellitus).

وبالطبع، فإنك تتذكر أن السُكَّري ينقسم إلى مجموعتين اثنتين: النمط I [المُعْتَمِد على الإنسولين (Insulin dependent)] والنمط II [غير المُعتمِد على الإنسولين (Non-insulin dependent)] وهذه التمايزات (Distinctions) هامة في الفارمكولوجيا لأنها تجعل من السهل تذكُّر آليات فِعل الأدوية المستعملة لمعالجة الداء السُكَّري.

وإلى جانب ذلك، يوجد شكل آخر من الداء السُكَّري وهو البُوالة التَفِهَة (Diabetes insipidus) وأحياناً يخلط الطلاب بينه وبين الداء السُكَّري (Diabetes mellitus). فالبُوالَة التَفِهَة هي اضطراب في توازن الماء والصوديوم. وعموماً، إذا قيل عن شخص بأنه سُكَّري (Diabetes)، فهذا يعني المرض المتعلق بالسُكَّر (Sugar-related) (Mellitus) وليس البُوالَة التَفِهة.

دعنا نعود إلى الموضوع المُعالَج.

يتعلق الداء السُكَّري من النمط I بفقد الخلايا المُفرزة للإنسولين في البَنكرياس. ويتعلق الداء السُكَّري من النمط II بمقاومة الخلية المُستهدَفة لفعل الإنسولين.

وهذا، بالطبع، أمر مبسَّط إلى حدٍ ما. وسيشعر الاختصاصي بالغُدد الصُّم بالحَرَج. إن المرضى المصابين بالسُكَّري من النمط I معتمدين على مصدر إنسولين خارجي المنشأ (Exogenous) (من خارج الجسم). يظهر هذا الاضطراب عموماً في سن الطفولة؛ ولذلك كان المصطلح الأولي لهذا المرض، الداء السُكَّري اليفعي (Juvenile diabetes). وقد دُعي الداء السُكَّري من النمط II سُكَّري بدء البلوغ (Adult-onset) ويبدو أن له أساس وراثي (جيني) (Genetic)، والمرضى غالباً سمان (Obese). يُعالج المرضى المصابين بالسُكَّري من النمط II بالعوامل الفموية التي تخفِّض جلوكوز الدم (خافضات سُكَّر الدم) وبالإنسولين.

ولهذا، يُقال، بأنه يتوجب تنظيم أدويتنا إلى إنسولينات وعوامل خافضة لسُكَّر الدم فموية.

الإنسولينات (Insulins)

الإنسولين هو بروتين صغير يُخلَّق ويُفرز من قِبَل خلايا بيتا (β) في البنكرياس. والإنسولين المُعَدّ للمعالجة بالإعاضة يمكن أن يُعزل من مصادر حيوانية. يُصنع الإنسولين البشري باستخدام تكنولوجيا الدنا المأشوب (Recombinant DNA technology).

يجب أن يُعطى الإنسولين (Insulin) بطريق الحَقْن.

تَتَدَرَّك الببتيدات (Peptides) كلها بواسطة الإنزيمات في السبيل المَعدي المِعوي. ولهذا فإنه ليس من الممكن إعطاء الإنسولين عن طريق الفم. وإذا أُعطي وريدياً، فله عمر نصفي (Half-life) أقل من 10 دقائق (قصير). ولهذا، يُعطى تحت الجلد (Subcutaneously).

التـأثيـر الضـائر الأكـثـر شـيـوعـاً لـلإنسـولـين هو نقص سُكَّر الدم (Hypoglycemia).

آمل أن يكون ذلك واضحاً بَدَهياً.

تتنوع مستحضرات الإنسولين في زمن فعلها وفي مدة الفعل.

يتم التحكّم بزمن بدء الفعل ومدة فعل مستحضرات الإنسولين بواسطة حجم وتركيب البلورات (Crystals) في مستحضر الإنسولين المحدد.

أنماط مستحضرات الإنسولين	
بدء فعل سريع ومدة قصيرة	إنسولين مُبَلْوَر الزِّنك (نظامي) إنسولين فوري (Prompt) نصف بطيء (SEMILENTE)
بدء فعل ومدة متوسطتين	مُعَلَّق الأنسولين المُتجانس [Isophane insulin (NPH)] إنسـولـين الزِّنك بطيء (LENTE)، [مـزيج من نصف بطيء وفائق البطء].
مدة مُطوَّلة	إنسولين بروتامين الزِّنك إنسولين الزنك المديد [فائق البطء (ULTRALENTE)].

وبشـكل أسـاسـي، يُبلَوَّر الإنسـولين بشـكل ملح الزنك (Zinc salt). ومن هنا يأتي الزنك. البروتامين هو مزيج ببتيدي مشحون ايجابياً يؤخِّر امتصاص الإنسولين (مركب أقل ذوباناً). وبكلمات أخرى، إن إنقاص الذوبانية يُنقص الامتصاص ويزيد مدة الفعل. وإلى جانب ذلك، فإن مُعَلَّق الإنسولين المُتجانس (NPH) يُمثل بروتامين هاجيدورن المتعادل (Neutral protamine Hagedorn).

العوامل الفموية الخافضة لسُكَّر الدم (Oral hypoglycemic agents)

تسمى العوامل الفموية الخافضة لسُكَّر الدم بهذا الاسم لأنها تخفِّض جلوكوز الدم (نقص سُكَّر الدم) ويمكن إعطاؤها عن طريق الفم (بعكس الإنسولين). وهذا مما يجعل تذكُّر طريق الإعطاء سهلاً.

مركبات السَلفونيل يوريا (Sulfonylureas)	مُثبطات الجلوكوزيداز الألفا (α-Glucosidase inhibitors)
الجيل الأول أسيتوهكساميد (Acetohexamide) كلوربروباميد (Chlorpropamide) تولازاميد (Tolazamide) تولبيوتاميد (Tolbutamide) *الجيل الثاني* جليميبيريد (Glimepiride) جليبيزيد (Glipizide) جليبوريد (Glyburide)	أكاربوز (Acarbose) ميجليتول (Miglitol) **«الجليتازونات» (-Glitazones)** تروجليتازون (Troglitazone) روسيجليتازون (Rosiglitazone) بيوجليتازون (Pioglitazone) **مركبات أخرى (Others)** ريباجلينيد (Repaglinide) ميتفورمين (Metformin)

تعمل مركبات السَلفونيل يوريا بتنبيه إطلاق الإنسولين من خلايا بيتا(β) في البَنكرياس.

تنبِّه مركبات السَلفونيل يوريا إطلاق الإنسولين، وتنقص مستويات الجلوكاكون (Glucagon) المصلية، وتزيد ارتباط الإنسولين بالأنسجة المُستهدَفَة.

تُقسم هذه الأدوية، في بعض الكُتب، إلى مجموعتين اثنتين: الجيل الأول والجيل الثاني. ولا يتوجب عَليَّ أن أشير إلى أن أدوية الجيل الثاني هي الأحدث. وتتنوع الأدوية بمدة فعلها وبالتأثيرات الثانوية. وفي الوقت الحاضر، إن تمييز الاسم هو الأمر الأكثر أهمية لك حتى تُركِّز عليه. ولاحقاً، أضف جيل الأدوية، إذا كان لديك الوقت والطاقة. وإذا كنت مهتماً، فإن أدوية الجيل الثاني تبدأ بحرف [(g) «جـ»].

التأثير الضائر الأكثر شيوعاً لمركبات السَلفونيل يوريا هو نقص سُكَّر الدم.

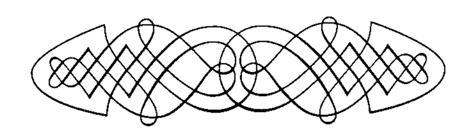
آمل أن تتذكر ذلك دون مواجهة مشكلة كبيرة.

إن المركبات التي تنتهي بالأحرف «جليتازون» (-glitazone)، [تُنقص المقاومة للإنسولين].

وقد كان التروجليتازون أول هذا الصنف. وكانت قد ذكرت التقارير أنه يحدث أحياناً سُميَّة كبدية مُميتة، ولهذا فيتوجب استعماله في توليفة مع دواء آخر خافض لسُكَّر الدم.

الميتفورمين يُنقص الإنتاج الكبدي للجلوكوز ويزيد الحساسية للإنسولين (Insulin sensitivity). وهناك تأثير جانبي نادر هو الحُمَاض اللاكتيكي (Lactic acidosis)، خاصة عند المرضى المُصابين بخلل كلوي.

أما مُثبطات الجلوكوزيدات الألفا(α) (أكاربوز والميجليتول) فتؤخر امتصاص الجلوكوز. وهذا يُخفِّض قمة (Peak) مستويات الجلوكوز بعد الأكل.





القسم السابع

أدوية متنوعة

(Miscellaneous drugs)



الفصل الأربعون

الهيستامين ومضادات الهيستامين

(Histamine and antihistamines)

تنظيم الصنف

مُناهِضات المُستقبلات H_1

تنظيم الصنف (Organization of class)

يُعدّ الهيستامين مادة داخلية المنشأ (Endogenous) تتوزع بشكل واسع داخل الجسم. والمَقَرَان الرئيسيان لتخزين الهيستامين هما الخلايا البَدِينة (Mast cells) في الأنسجة والقَعِدات (الأسِسَات) (Basophils) في الدم.

يتواسط فعل الهيستامين من خلال مُسْتَقْبِلَتين اثنتين على الأقل هما (H_1 و H_2).

وقد ذُكر أن هناك مستقبلة (H_3) في الدماغ، ولكن بالنسبة لنا سنعتمد وجود صنفين اثنين من مُستقبلات الهيستامين.

تحوي العضلة الملساء المِعوية والقصبية المُستقبلات (H_2) بشكل أعظمي، وتتواسط المُستقبلات (H_2) الإفراز المَعِدي.

وكما ترى، أن فعل الهيستامين يعتمد على المُستقبلات التي يتآثر معها. وليس للهيستامين نفسه، أو لنواهِض مُستقبلات الهيستامين إلا استعمال قليل في الطب الإكلينيكي.

ونظراً إلى أننا سندرس الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعدي المِعوي في الفصل القادم، فإننا لن ندرس هنا مُناهِضَات المُستقبلات (H_2) بشكل مفصَّل.

مُناهضات المُستقبلات H_1 (H1 Receptor antagonists)

مُناهضات المُستقبلات (H_1)	
ديفينيل هيدرامين (Diphenylhydramine) برومفينيرامين (Brompheniramine) كلورفينيرامين (Chlorpheniramine) سيكليزين (Cyclizine) سيبروهيبتادين (Ciproheptadine)	ديمينهيدرينات (Dimenhydrinate) هيدروكسيزين (Hydroxyzine) ميكليزين (Meclizine) بروميثازين (Promethazine)
مُضادات هيستامين غير مُهدِّئة (Nonsedating antihistamines)	
أستيميزول (Astemizole) فيكسوفينادين (Fexofenadine) لوراتادين (Loratadine)	

وكما هي العادة، قارن هذه القائمة مع تلك الموجودة في الكتب المدرسية أو في النشرات الدوائية وقم بالتعديلات. وباعتبار أن العديد من هذه الأدوية متوافر بدون وصفة طبية (OTC)، فإنها معروفة بأسمائها التجارية.

تُعدّ هذه الأدوية مُناهضات تنافسية للمُستقبلة (H_1).

تُستعمل مُناهِضات المُستقبلات (H_1) (مُضادات الهيستامين) لمعالجة حالات التهاب الأنف الأرجي (Allergic rhinitis) وداء الحَرَكة (Motion sickness)، وأحياناً لتحريض النوم.

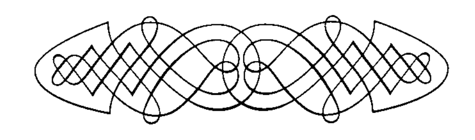
لاحظ أولاً أنه يُطلق على هذا الصنف من الأدوية مضادات الهيستامين. وهذا بالرغم من حقيقة وجود مجموعة كاملة من مُناهِضات المُستقبلات (H_2) والتي أيضاً يمكن تسميتها بمضادات الهيستامين، ولكنها غير ذلك.

إن الاستعمال الأكثر شيوعاً لمُضادات الهيستامين هو معالجة الأنف السيَّال

(Runny nose) بسـبب الأرجـيـات الفـصليـة (Seasonal allergies)، ومـعظم مضـادات الهيسـتامين ذوابة بالشحم بشكل يكفي لعبور الحـائل الدموي الدماغي. وفي الجـهاز العَصبي المركزي (CNS)، فإنها تتفاعل مع مُستقبلات الهيستامين وتسبب التهدئة (Sedation) ويُستعمل هذا التأثير أحياناً علاجياً. ويُستعمل عدد من هذه الأدوية لمعالجة داء الحَرَكَة (الديفينيل هيدرامين، والديمينهيدرينات، والسيكليزين، والميكليزين). وقد يكون هذا الفعل هو نتيجة لتأثير مضاد الهيستامين المركزي أو لفعل مضاد كوليني الفعل (Anticholinergic) المركزي. وتتنوع مختلف هذه العوامل بفاعليتها (Potency) المضادة كولينية الفعل، وبدرجة التهدئة التي تُحرِّضها، وبمدة التأثير.

> إن مضادات الهيستامين غير المُهدِّئة (أستيميزول، فيكسوفينادين، ولوراتادين) هي أقل ذوباناً بالشحم ولهذا فهي لاتعبر الحائل الدموي الدماغي. ولها تأثيرات جانبية أقل على الجهاز العصبي المركزي (أقل تهدئة).

كن متأكداً من أنك تعرف وبشكل مطلق أسماء مضادات الهيستامين غير المُهدِّئة هذه، وضع نُصب عينك أنه من المحتمل أن تصل أدوية جديدة من هذا الصنف إلى السوق في السنوات القادمة. وإن مضاد الهيستامين غير المُهدِّئ الأول، تيرفينادين (Terfenadine)، قد سُحِبَ من السوق.





الفصل الحادي والأربعين

أدوية الجهاز التنفسي

(Respiratory drugs)

تنظيم الصنف

نواهِض المُستقبلات البيتا (β)

الميثيل زانثينات

المُناهِضات كولينيَّة الفعل

مُعدِّلات اللوكوتريين

الكرومولين

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن التضَيُّق القَصَبي (Bronchoconstriction)، والالتهاب (Inflammation)، وفقد مَرَانَة الرِئَة (Lung elasticity) هي العمليات الشائعة التي تقود إلى إصابة الجهاز التنفسي. فيمكن معالجة التضَيُّق القَصَبي بالنواهِض أدرينية الفعل (Adrenergic agonists) وبالمناهِضات كولينية الفعل (Cholinergic antagonists) وبمركبات دوائية أخرى. ويُعالج الالتهاب بالكورتيكوستيرويدات (Corticosteroides). وقد يحدث انسداد المَسالك الهوائية بالعدوى (Infection) والإفرازات المتزايدة. وتُعالج العدوى بالمضادات الحيويَّة. وباعتبار أنه تم تغطية المُضادات الحيوية والستيرويدات في مكان آخر من هذا الكتاب، يُركز هذا الفصل على مُوَّسعات القصبات. وسيكون معظمها مراجعة لأدوية الجهاز العصبي المستقل (Autonomics).

تتضمن الأدوية المستعملة في معالجة تضيُّق القصبات نواهِض المُستقبلات البيتا، والمُناهِضات كولينيَّة الفعل، والميثيل زانثينات.

إذا أضـفت بعـد ذلك الكرومـولين (Cromolyn) ومـعـدلات الليكوترين، والتي هي عوامل وقائية، فأنت مستعد بصورة جيدة.

وتعطى أغلب هذه الأدوية حالياً بالاستنشاق. وهذا يحمل الدواء إلى موضع الفعل ويجب أن يحد من التأثيرات المجموعية له.

نواهِض المُستقبلات البيتا (β Agonists)

تسبب نواهِض المُستقبلات (β_2) تضيُّق القَصبات.

تُعدّ نواهِض المُستقبلات (β_2) ذات المفعول القصير المُستنشقَة الأدوية الأكثر فـعـاليـة لمعـالـجـة الـتـشنُّج الـقـصـبي الـحـاد وللوقـايـة مـن الربو المُحـرَّض بـالـتـمـارين (Exercise-induced asthma)، وبغية تجنب التأثيرات القلبية لتنشيط المُستقبلات (β_1)، يُفضل العوامل الانتقائية للمستقبلات (β_2).

ثمة عدد من نواهِض المُستقبلات البيتا (β_2) والتي تستعمل في معالجة الربو والداء [المرض] الـرِّئوي المُسـدُّ المُزمن (Chronic obstructive pulmonary disease;COPD).

نواهِض المُستقبلات البيتا (β_2) المستعملة كموسعات قصبية	
ألبوتيرول (Albuterol) بيتولتيرول (Bitolterol) ليڤالبوتيرول (Levalbuterol)	بيربوتيرول (Pirbuterol) سالميتيرول (Salmeterol) تيربيوتالين (Terbutaline)

في أية حالة من حالات الطوارئ، مثل تضيُّق القصبات المتشارك مع التأق (Anaphlaxis)، يمكن استعمال الإبينفرين (Epinephrine).

الميثيل زانثينات (Methyxznthines)

شكَّل الثيوفيلين (Theophylline) أو الأمينوفيلين (Aminophylline) يوماً

ما معالجة الاختيار لتدبير الربو. والأدوية الرئيسية الآن هي نواهِض المُستقبلات (β_2) فالميثيل زانثينات تزيد مستويات أُحادي فسفات الأدينوزين الحلقي (cAMP)، ولكن الآلية الحقيقية التي تؤدي إلى توسّع القصبات غير معروفة. ومن النادر أن يُخطئ الطلاب بين هذه الأدوية وبين المركبات من صنف آخر. إذ أنها تنتهي بالأحرف «فيللين» (Phylline) التي تُفصح عن نفسها.

المُناهِضَات كولينية الفعل (Cholinergic antagonists)

تُحصِر المُناهِضات كولينية الفعل تضيُّق القصبات المُحدَث بتنشيط الجهاز العصبي اللاوُدي.

إن بروميد **الإبراتروبيوم (Ipratropium)** هو دواء الاختيار لمعالجة الداء الرِّئوي المُسدُّ المُزمِن (COPD) عند البالغين.

إن للإبراتروبيوم، المناهِضَة كولينية الفعل، استعمال في معالجة الداء الرئوي المُسدّ المُزمن (COPD). والإبراتروبيوم أقل فعالية ضد الربو.

مُعدِّلات اللّيوكوترين (Leukotriene modifiers)

تُعدّ مركبات سيستينيل اللّيوكوترين (Cysteinyl leukotrienes) نواتج استقلاب حمض الأراكيدونيك (Arachidonic). فهي تُزيد هجرة اليُوزينات (Eosinophil)، وإنتاج المُخاط، ووَذَمَة جدار المُسلك الهوائي، وتُسبب تضيُّق القصبات. فالمونتيلوكاست (Montelukast) والزافيرلوكاست (Zafirlukast) يُحصِران ربط (LTD_4) (سيستينيل الليّوكوترين السائد في المسالك الهوائية) بمستقبلاته. والزيلوتون (Zileuton) يُثبِّط تخليق اللّيوكوترين من خلال تثبيط الأكسيجيناز الشَحميَّة -5- (5-Lipoxygenase)، التي تُحفِّز تحوُّل حمض الأراكيدونيك إلى اللّيوكوترينات.

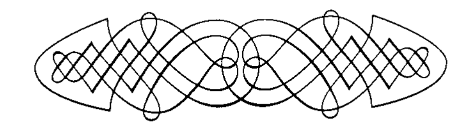
لقد تمت الموافقة على استعمال مُعدِّلات اللّيوكوترين للتوقية (Prophylaxis) ولمعالجة الربو المُزمن عن طريق الفم.

لايُنصح باستعمال معدّلات اللّيوكوترين لمعالجة نوبات الربو الحادة.

الكرومولين (Cromolyn)

يُستعمل كرومولين (Cromolyn) الصوديوم في معالجة الربو اتقائياً.

والكرومولين ليس مفيداً في معالجة النوبات الحادة. وإن آلية فعل الكرومولين ليست واضحة. إذ أنه يُحصِر إطلاق الوُسطاء (Mediators) من الخلايا البَدِينة (Mast cell)، ولكن صحة هذا الفعل كانت مدار تساؤلات. وهناك مركب قريب للكرومولين يُدعى نيدوكروميل الصوديوم (Nedocromil sodium).



الفصل الثاني والأربعين

الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعدي المِعَوي

(Drugs that affect the GI tract)

تنظيم الصنف

الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعِدي المِعَوي العُلوي

الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعِدي المِعَوي السُفلي

تنظيم الصنف (Organization of class)

يعتمد تنظيم هذه الأدوية على تنظيم السبيل المَعِدي المِعَوي نفسه. فهناك أدوية تُستعمل في معالجة القرحات في المَعِدة والإثناعَشَري (Duodenum). وبعدها، بالتحرك نحو الأسفل إلى الأمعاء الغليظة، نستطيع تقسيم العوامل إلى تلك التي تُعزِّز التحرُّك (Motility) وتلك التي تُنقِص التحرُّك.

الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعِدي المِعَوي العُلوي (Drugs that act in the upper GI tract)

تَنْتُج القرحات الإثناعَشَرية والهضمية غالباً بواسطة جراثيم *المَلْوِيَّة البَوَّابية (Helicobacter pylori)*. وإن غَرض المعالجة هو استئصال *المَلْوِيَّة البَوَّابية* بتوليفة من المضادات الحيوية ومُحصِرات المُستقبلات (H_2). ولم تزل نُظُم المعالجة تتطوَّر. ويبدو أن البزموت (Bismuth) **(Pepto-bismol)** قاتل لجراثيم *المَلْوِيَّة البَوَّابية*.

تمنع مُناهِضَات المُستقبلات (H_2) إطلاق الحمض المُحرِّض بالهيستامين. وتتضمن مُناهِضات المستقبلات (H_2):

السيميتيدين (Cimetidine) ـ احذر التآثرات الدوائية (Drug interaction)!

الرانيتيدين (Ranitidine)

الفاموتيدين (Famotidine)

النيزاتيدين (Nizatidine)

هذه الأدوية قابلة للتمييز بسهولة من خلال نهاية الاسم بالأحرف «تيدين» (Tidine). ومن المأمول أن الأدوية الجديدة ستأخذ نهاية الاسم نفسها. تُستعمل هذه الأدوية قصيرة الأمد للجَزْر (جريان رجوعي) المَعِدي المَريئي (Gastroesophageal reflux) ومرض القرحة الهضمية. يرتبط السيميتيدين مع السيتوكروم (P-450) (Cytocrome P-450) ولهذا، فإن التآثرات الدوائية الضائرة مع الأدوية المُحَوَّلة(Transformed) بطريق جُملة السيتوكروم (P-450) شائعة مع السيميتيدين.

تسبب أملاح الألومنيوم وكَربونات الكالسيوم المضادة للحموضة الإمساك (Constipation). وتُسبب أملاح المغنزيوم الإسهال. ولذلك، فهي تُمزج غالباً مع بعضها.

تُنقص مضادات الحُموضة (Antacids) امتصاص الأدوية الأخرى بسبب أنها تعدِّل باهاء (pH) المعدة والإثناعشري. وتستطيع أيضاً أن ترتبط مع الأدوية وتُحصِر امتصاصها. وهذا الأمر صحيح بشكل خاص لأملاح الألومنيوم. وتملك مضادات الحموضة أيضاً تأثيرات مجموعية (Systemic) تُسبب أملاح المغنزيوم فَرط مغنزيوم الدم وتُسبب أملاح الألومنيوم نقص فُسفات الدم.

ثمة عدد من أدوية أخرى قد تم تطويرها لمعالجة أمراض السبيل المَعِدي المِعَوي العلوي ولها آليات فعل هامة.

يشكل **السوكرلفات (Sucralfate)** غِلالة (Coating) واقية على المُخاطية (Mucosa)، وبشكل خاص على الباحات المُتَقرِّحة.

يُمتص السوكرلفات بصورة طفيفة فقط. والإمساك هو التأثير الثانوي الرئيسي.

يُثبِّط الأوميبرازول (Omeprazole) إنزيم ثلاثي فُسفات الأدينوزيناز لأيونات الهيدروجين والبوتاسيوم (H^+-K^+-ATPase) في الخلايا الجدارية. وهذا مما يُخفِّض إفراز الحمض.

وقد بدأت تظهر في السوق مُثبِّطات جديدة لمضخة البروتون (Proton pump)، مثل الرابيبرازول (Rabeprazole).

الميتوكلوبراميد (Metoclopramide) يُزيد معدّل الإفراغ المَعِدي (Gastric emptying).

يملك الميتوكلوبراميد كلا التأثيرين المركزي والمحيطي. فمركزياً، هو مُناهِضة دوبامين (Dopamin) ويُنتِج تأثيرات ثانوية خارج السَّبيل الهَرَمي (Extrapyramidal). ومحيطياً، فهو ينبِّه إطلاق الأسيتيل كولين.

الميزوبروستول (Misoprostol) هو مُضَاهِئ للبروستاجلاندين (Prostaglandin analogue) يُزيد إطلاقَ البيكربونات والموسين (Mucin) ويُنقص إفراز الحمض. ويُستعمل لمعالجة القرحة المُحرَّضة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs).

الأدوية التي تؤثر في السبيل المَعِدي المِعَوي السُفلي (Drugs that act in the lower GI tract)

ينتُج الإسهال غالباً بسبب العدوى (Infection)، أو الذيفانات (Toxins)، أو الأدوية. ويجب معالجة الإسهال الجرثومي أو الطُفيلي (Parasitic) بالعوامل المناسبة للعدوى. ويجب معالجة الإسهال المُحرَّض بالأدوية بإيقاف استعمال الدواء، إذا كان ذلك ممكناً.

وبشكل أساسي، يمكن استعمال الأدوية التي تُسبب الإمساك لمعالجة الإسهال. وكلها تُعطى عن طريق الفم. والتأثير الثانوي الأكثر شيوعاً هو الإمساك (مفاجأة!).

تشمل الأفيونات (Opiates) المستعملة في معالجة الإسهال كل من **الديفينوكسيلات (Diphenoxylate) واللوبيراميد (Loperamide)**.

هناك أيضاً مساحيق ماصَّة، مثل **الكاوبكتات (Kaopectate)**، والتي تُستعمل في معالجة الإسهال. ويمكن لساليسيلات البزموت **(Pepto-bismol)** أن تُغطي الأسطح المخاطية المُهيَّجة (Irritated).

تُقسم الأدوية المُستعملة في معالجة الإمساك إلى مجموعتين: العوامل المُشكلة للكتلة (Bulk-forming agents) والمُنبِّهات (Stimulants) والمُسهلات (Cathartics) تُؤخذ هذه الأدوية أيضاً عن طريق الفم. وبعضها يمكن أن يُعطى بالغرز داخل المُستقيم (Rectum).

تحوي العوامل المُشكِّلة للكتلة المستعملة لمعالجة الإمساك مادة نباتية تمتص الماء وتُليِّن البراز. وهذه تشمل:
بولي كاربوفيل الكالسيوم (Calcium polycarbophil)
الميثيل سِلولوز (Methylcellulose)
البسيليوم (Psyllium)

تُزيد المُنبهات المستعملة لمعالجة الإمساك كمية الماء والكَهارل (Electrolytes) في الغائط (Feces) وتُزيد الحركة. وهذه تشمل:
البيزاكوديل (Bisacodyl)
الدانثرون (Danthron)
الفينول فثالين (Phenolphthalein)
السَنا (Senna)

من المحتمل أنك قد ميَّزت هذه الأدوية أكثر من خلال أسمائها التجارية مثل (مثياميوسيل Metamucil (بسيليوم Psyllium)، و (دولكولاكس Dulcolax (بيزاكوديل Bisacodyl)، و إكس لاكس EX LAX (فينول فثالين Phenolphthalein). وهذا يساعد على التذكُّر أي منها هو من مُشكّلات الكتلة وأي منها هو من المُنبِّهات.

هناك زوجان آخران قد تسأل عنهما. الأملاح الملحية (Salin salts) للمغنزيوم والصوديوم (Milk of magnesia) التي تسحب الماء إلى داخل القولون (Colone). والدوكوسات (Docosate) (دولاس: COLACE) التي تُحسِّن نفاذ الماء والدُهن إلى داخل الغائط.

يستخدم الطَرز الأولي لمعالجة التهابات القولون التقرُّحية وداء كرون (Crohn's disease) الستيرويدات والسُلفاسالازين (Sulfasalazine).

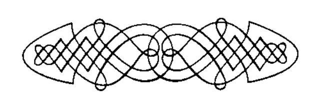
> يُعدّ 5- أمينوساليسيلات (5-ASA) المُستَقْلَب الفعال **للسلفاسالازين (Sulfasalazine)**، والذي يُستعمل لمعالجة داء كرون.

يُستقلب السلفاسالازين في القولون، بواسطة الجراثيم المُقيمة، إلى 5- أمينوساليسيلات (5- ASA) وسُلفابيريدين(Sulfapyridine). والسلفابيريدين يُمتص، بينما 5- أمينوساليسيلات تبقى في القولون.

الإنفليكسيماب (Infliximab) هو ضِد أُحادي النسيلة (Monoclonal antibody) الذي يرتبط بعامل نخر الوَرم الألفا (Tumor necrosis factor-α) (TRF-α) ويُثبِّطه، وهو طليعة بروتين التهابي يُنتج من قِبَل الخلايا المناعية (Immune cells). وقد تمت الموافقة عليه لاستعماله في معالجة داء كرون المتواسط والوخيم والحَرُون (Refractory) على المعالجة الطبية.

> الأورليستات (Orlistate) هو مُثبِّط الليباز (Lipase) يُستعمل لمعالجة السمِنة (Obesity).

يرتبط الأورليستات مع الليباز البنكرياسية والمَعِدية ويُعطِّل الإنزيم. وهذا يُخفِّض الدُهن القوتي (Dietary fat) بحوالي 30٪. وتتضمن التأثيرات الضائرة التَطَبُّل (Flatulence)، والتبقيع الزيتي (Oil spotting)، والإلحاح الغائطي (Fecal urgency).





الفصل الثالث والأربعين

المُسكِّنات غير المُخدِّرة والأدوية المُضادة للالتهاب

(Nonnarcotic analgesics and anti-inflammatory drugs)

تنظيم الصنف

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)

الساليسيلات، بما فيها الأسبرين

الأسيتامينوفين

مستحضرات الذهب

العوامل المضادة للنِقْرِس

الأدوية المستعملة في معالجة الصُداع

تنظيم الصنف (Organization of class)

تضع بعض الكتب المدرسية هذه الأدوية بعد المسكنات الأفيونية ومجموعة أدوية أخرى مضادة لالتهاب المفاصل مع بعضها. وسندرس هنا بشكل أساسي بعض الملامح البارزة للمسكنات غير المخدّرة (Nonnarcotic analgesics) وبعض العوامل المضادة للالتهاب. وقد ضَمَّنت أيضاً الأدوية المستعملة لمعالجة النِقْرِس والشقيقة (Migraine) وإن المجموعة الأوسع هنا هي الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs). وتشمل هذه المجموعة الأسبرين والساليسيلات. ومع ذلك، إن للأسبرين والساليسيلات بعض الملامح الخاصة الهامة، ولهذا فقد فَصَلْتُها للتأكيد على هذه الملامح.

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية
(Nonsteroidal ant-inflammatory drugs; (NSAIDs)

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)	
إيبوبروفين (Ibuprofen)	ميكلوفينامات (Meclofenamate)
إندوميثاسين (Indomethacin)	نابوميتون (Nabumetone)
كيتورولاك (Ketorolac)	أوكسابروزين (Oxaprozin)
نابروكسين (Naproxen)	فينيل بيوتازون (Phenylbutazone)
ديكلوفيناك (Dicofenac)	بيروكسيكام (Piroxicam)
إيتودولاك (Etodolac)	سوليانداك (Sulindac)
فينوبروفين (Fenoprofen)	سوبروفين (Suprofen)
فلوربيبروفين (Flubiprofen)	توليتين (Tolmetin)
كيتوبروفين (Ketoprofen)	

قارن هذه القائمة مع تلك الموجودة في كتابك المدرسي أو النشرات الدوائية. ويبدو أنه لايوجد نظام أو تناغم لهذه الأسماء.

يُعتقد أن **جميع** مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) تمارس تأثيرها الإكلينيكي من خلال تثبيط تخليق البروستاجلاندين (Prostaglandin).

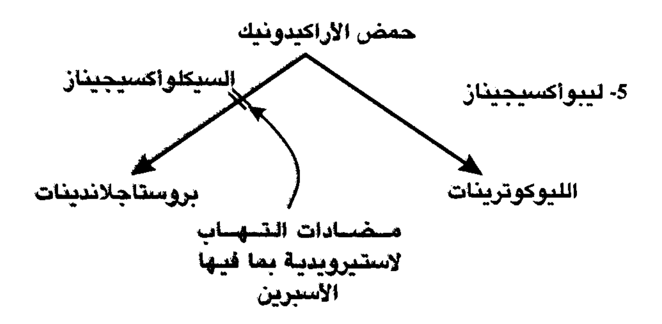
إن المقر الأولي للفعل هو إنزيم السيكلوأكسيجيناز [(Cyclooxygenase; COX)]، الذي يُحفِّز تحوُّل حمض الأراكيدونيك (Arachidonic acid) إلى البروستاجلاندين والإندوبيروكسيد (Endoperoxide) (الشكل 43-1). والبروستاجلاندينات تُحوِّر مُكوِّنات الالتهابات. وهي مُكْتَنَفَة أيضاً في ضبط حرارة الجسم، وانتقال الألم، وتكدُّس الصُفيحات (Platelet aggregation)، وتأثيرات أخرى. وهي لا تُخزَّن بالخلايا، ولكنها تُخلَّق وتُطلَق حسب الطلب. وإن عُمرها

النِّصفي هو عدة دقائق فقط. ولهذا، عندما تتحكّم بالإنزيم الذي يصنع البروستاجلاندينات، فإنك تتحكّم بالبروستاجلاندينات نفسها.

ثمة شكلان إسويان (Isoforms) لإنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX) السيكلوأكسيجيناز -1 (COX-1) يُعبّر عنه بنيوياً (Constitutively) في معظم النُّسج ويُعتقد بأنه يحمي المُخاطية المَعِديّة. والسيكلوأكسيجيناز -2 (COX-2) يُعبّر عنه بنيوياً في الدماغ والكلية ويُحرَّض عند مقرات الالتهاب. وإن السيكلوأكسيجيناز -1، وليس السيكلوأكسيجيناز -2، موجودة في الصُفيحات. وإن مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)الأقدم تُثبِّط كلا الشكلين الإسويين لإنزيم السيكلوأكسيجيناز (COX). وقد بدأت مثبطات السيكلوأكسيجيناز -2 بالظهور حالياً.

من الناحية النظرية، يجب أن يكون أي مثبِّط نوعي لإنزيم السيكلوأكسيجيناز -2 (COX-2) مضاداً للالتهاب دون أن يؤذي السبيل المَعِدي المِعَوي أو يُبدِّل وظيفة الصُفيحات.

تشمل مُثبطات السيكلوأكسيجيناز -2 (COX-2) الروفيكوكسيب (Rofecoxib) والسيليكوكسيب (Celecoxib).



(الشكل 1-43): تذكّر أن حمض الأراكيدونيك يتحوّل إلى كل من البروستاجلاندينات والليوكوترينات (Leukotrienes). وإن مُضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) تُثبّط إنزيم السيكلوأكسيجيناز، وبالتالي، تُثبِّط تكوّن البروستاجلاندينات.

تملك جميع مضادات الالتهاب اللاستيرويديَّة (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) تأثيرات مُسكِّنة، وخافضة للحرارة (Antipyretic)، ومضادة للالتهاب. وتملك مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الأقدم (اللانوعية) (Nonspecific) أيضاً تأثيرات مضادة للخُثار (Antithrombotic).

تُستعمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (بما فيها الاسبرين) في معالجة الألم المتوسط، والتهاب الوتر (Tendinitis)، والحَرْق الشمسي، والتهاب المفَاصِل، والفُصال العظمي (Osteoarthritis)، وهذا فقط بعض من معالجات أخرى.

التأثيرات الضائرة الأكثر شيوعاً لمضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) (بما فيها الأسبرين) هي الإصابة المَعِدية المِعَوية والإصابة الكلوية.

ومن المأمول أنه سيكون لمثبطات السيكلوأكسيجيناز -2 (COX-2) النوعية التأثيرات الثانوية الأقل، على الرغم من أنه أُبلغ عن سُميَّة كلوية. تتكون الإصابة المَعِدية المِعَوية من التهاب المعدة والقرحات. يُستعمل الميزوبروستول (Misoprostol)، المضاهِئ التخليقي للبروستاجلاندين، للوقاية من حدوث القرحات المُحرَّضة بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية. وتسبب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية قِلة البول (Oliguria)، واحتباس السوائل، وزيادة إفراغ الصوديوم، والفَشَل الكلوي. وتُسبب مضادات الالتهاب اللاستيرويدية(NSAIDs) أيضاً إطالة زمن النزف.

تختلف الأدوية فيما يتعلق بتأثيراتها الثانوية على الجهاز العصبي المركزي (CNS)، ومدة الفعل (التأثير)، ودرجة مُناهَضَة (تضَاد) الصُفيحات (Platelet antagonism)، (النزف)، والسُميَّة المَعِدية المِعَوية.

يمكن إعطاء **الكيتورولاك (Ketorolac)**، وهو أحد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، داخل العضل أو داخل الوريد.

والكيتورولاك هو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الوحيد القابل للحقن المتوافر حالياً.

الساليسيلات، بما فيها الأسبرين (Salicylates, including aspirin)

يسبب الأسبرين يسبب تعطيل السيكلوأكسيجيناز (COX) بشكل مُتعذِّر العكس (Irreversible). وهو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الوحيد الذي يفعل ذلك.

يُسْتَقْلَب الأسبرين، والساليسيلات الأخرى، إلى حمض الساليسيليك (Salicylic acid)، الذي هو العامل الفعال (الشكل 43-2). يُؤستِل (Acetylate) الاسبرين إنزيم السيكلوأكسيجيناز، مما يسبب تعطيلاً مُتعذِّر العكس للإنزيم. ولهذا، فإن تأثيراته تدوم حتى يقوم الجسم بتوليد الإنزيم من جديد.

الأسبرين يُنقص الحرارة، ويُخفف الألم الطفيف (Minor pain)، ويُخفِّف الالتهاب، ويمنع جُلطات الدم (Blood clots). والأفعال (التأثيرات) الخافِضة للحرارة والمُسكِّنة تُتَواسط بفعل في الجهاز العصبي المركزي (CNS). وقد أظهر الأسبرين أنه يقي من النوبات القلبية (Heart attacks)، ومن المحتمل أن هذا الأمر يعود إلى فعل الأسبرين المُضاد للتجلُّط من خلال تثبيط إنتاج الثرومبوكسان A_2 (Thromboxan A_2). يُعدّ الأسبرين حالياً أيضاً عنصراً أساسياً في تدبير احتشاء العضلة القلبية الحاد (Acute myocardial infarction).

يترابط استعمال الأسبرين بمتلازمة «راي» (Reye's syndrome) عند الأطفال.

تتميز مُتلازمة راي الجهاز العصبي المركزي (CNS)، وإصابة كبدية، ونقص لسكر الدم، وأسبابها غير معروفة. وقد هبط وقوع حدوث متلازمة راي بشكل كبير مع تثقيف الجمهور بعدم إعطاء الأسبرين للأطفال.

تُسبب الجرعة المُفرطة (Overdose) للأسبرين التسمُّم بالساليسيلات (Salicylism) وتتضمن الأعراض الطنين في الأذن (Tinnitus)، والأزيز (Dizziness)، والصُداع، وارتفاع الحرارة، والتبدُّلات في الحالة النفسية (Mental).

لاحظ أن الجُرعة المُفرِطة تُسبب الأعراض عينها التي يعاني منها المريض (الصداع، والحرارة).

COOH O — O — CH_3 (aspirin structure) → COOH OH (salicylic acid)

حمض الساليسليك

الأكسجيناز نشط

السيكلوأكسجيناز المؤستل خامل

(الشكل 43-2): يُستقلب الأسبرين إلى حمض الساليسيليك بنزع مجموعة الأسيتات. وإذا ما أُخذت الساليسيلات من قِبَل إنزيم السيكلوأكسيجيناز، فعندها يتعطل الإنزيم. وفي هذه الطريقة يسبب الأسبرين تثبيطاً مُتعذِّر العكس (Irreversible) للسيكلوأكسيجيناز.

إن تبدلات الباهاء (pH) بعد ابتلاع كمية كبيرة من الأسبرين مُعقَّدة، ولكن فهمها من الأهمية بمكان. 1- يسبب تنبيه مركز التنفس النُخاعي زيادة في التهوية (Ventilation). وهذا يقود إلى القُلاء التنفسي (Respiratory alkalosis) [ارتفاع في الباهاء (↑pH) وانخفاض في ضغط ثاني أكسيد الكربون (↓pCO_2)]. 2- هناك عدم تزاوج للفَسفَتَة الأكسَدية (Oxidative phosphorylation) وهذا يقود الى زيادة في ثاني أكسيد الكربون (CO_2) في البلازما، والتي تنبِّه لاحقاً مركز التنفس.

للأسبرين حرائك (Kinetics) من الرتبة صفر (Zero-order).

أتذكر الحرائك من الرتبة صفر؟ يُستقلب الأسبرين وحمض الساليسيليك بواسطة إشباع الجلوكورونيد (Glucuronidation) ـ [وهو تفاعل إنزيمي يُمكن أن يكون مُشَبَّعاً (Saturated)]. ولهذا، يصبح الإطراح من الرتبة صفر [حرائك تشبُّعية (Saturates kinetics)] وهذا ينعكس في العمر النصفي (Half-life) في البلازما، الذي يزداد بزيادة الجُرعات. تذكّر أن للأسبرين مدة فعل طويلة بسبب التعطيل

مُتعذِّر العكس للسيكلوأكسيجيناز (COX)، وهذا مثال آخر عن العمر النصفي الذي لايتوافق مع مدة الفعل.

الأسيتامينوفين (Acetaminophen) [الباراسيتامول Paracetamol]

إن للأسيتامينوفين (Acetaminophen) أفعال مُسكِّنة وخافضة للحرارة، ولكن ليس له فعالية مضادة للالتهاب أو مضادة للخُثار.

NHCOCH$_3$ ... سلفات ... NHCOCH$_3$ ... OH ... جلوكورونيد ... NHCOCH$_3$ ... OH ... أسيتامينوفين ... NCOCH$_3$ ... O ... مُستقلب سام ... موت الخلية ... مُستقلب غير سام ... جلوتاثيون

(الشكل 3-43): يمكن أن يُستقلب الأسيتامينوفين حسب ثلاثة اتجاهات (السِهام: Arrows). يعطي أحد الاتجاهات مُستقلباً ساماً للخلايا الكبدية. ومع ذلك، يمكن للجلوتاثيون (Glutathione) أن يرتبط مع هذا المُستقلب السام ويجعله غير سام. وهناك فقط كميات محدودة من الجلوتاثيون متوافرة. ولهذا، فيمكن أن تكون الجرعات الكبيرة سامة.

الأسيتامينوفين يثبِّط تخليق البروستاجلاندين فقط بشكل ضعيف وليس له تأثير على تكدُّس الصفيحات.

يمكن أن يُسبب الأسيتامينوفين (Acetaminophen) ضرراً كبدياً مُميتاً.

في حالة الجُرعة المُفرطة، يكون القلق الرئيسي هو الضرر الكبدي. ويبدو أن هذا يتواسط بارتباط المُستَقْلَب السام مع الكبد نفسها (الشكل 3-43). ويمكن منع

السُميَّة بإعطاء مادة معطية للسلفهيدريل (Sulfhydryl donors) مثل ن ـ الأسيتيل سيستيين (N-acetylcysteine) عن طريق الوريد، إذا ما بُدِء بالمعالجة بشكل سريع.

مُستحضرات الذهب (Gold preparations)

تُستعمل بعض مُستحضرات الذهب في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي.

إن آلية الفعل لهذه المركبات غير معروفة. والأمر الأكثر أهمية هنا هو تمييز الأسماء.

الأورانوفين (Auranofin) هو مُستحضر ذهب فعال فموياً.

مستحضرات الذهب الأخرى المستعملة بشكل شائع هي الأوروثيوجلوكوز (Aurothioglucose) وثيومالات الذهب والصوديوم (Gold sodium thiomalate). إذا تذكَّرت أن "Au" يرمز إلى الذهب في الجدول الدوري (Periodic table) (الكيمياء العامة، أتذكر؟)، فيجب أن لايكون لديك مشكلة في تمييز الإسم.

العوامل المُضادة للنِقْرِس (Antigout agents)

ثمة بعض الحقائق هنا يتوجب أن تعرفها. تذكَّر أن النِقْرِس هو تراكم حمض اليوريك (Uric acid) في الأنسجة. والالتهاب (Inflammation) ينتُج من هجرة الكريات البيض إلى المَفْصِل في محاولة لإزالة بلورات حمض اليوريك.

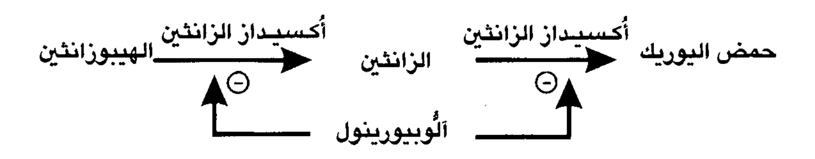
تحتاج إلى التمييز بين النِقْرِس الحاد والمُزمن. فبالنسبة للنِقْرِس الحاد، يمكن استعمال الكولشيسين (Colchicine)، أو مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)، أو القِشرانيات السُكرية (Glucocorticoids) داخل المَفصِل (Intra-articular).

يمكن استعمال الكولشيسين في النَوْبات الحادة للالتهاب المفاصل النِقْرِسي. فهو يُخفِّف الالتهاب.

الكولشيسين، العامل التقليدي، يُثبِّط تنشيط الكُرَيات العَدِلة (Neutrophil). ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية أقل نوعية للنِقْرِس من الكولشيسين، ولكنها فعالة. يجب معالجة فرط حمض يوريك الدم عند المرضى المصابين بنوبات راجعة (ناكسة)، وعند الذين لديهم نِقْرِس مزمن أو دليل على وجود التُّوَف (Tophi).

يُعدّ **الآلُّوبيوريول (Allopurinol)** عاملاً مُخفِّضاً لليورات (Urate-lowering) والذي يثبِّط أُكسيداز الزانثين (Xanthine oxidase). وهذا يُنقص تخليق حمض اليوريك.

وقبل البدء بالمعالجة بالعوامل المخفِّضة لليورات، يجب أن يكون المريض خالياً من أية علامات التهابية. تحاول المعالجة الدوائية لفرط حمض يوريك الدم أن تُزيد إفراغ حمض اليوريك من خلال إنقاص إعادة الإمتصاص الأُنبوبي (Tubular) أو إنقاص تخليق حمض اليوريك (الشكل 43-4).



(الشكل 43-4): يتشكل حمض اليوريك من الهيبوزانثين (Hypoxanthine) والزانثين (Xanthine) بواسطة إنزيم أُكسيداز الزانثين. والآلُّوبيُورينول يُثبِّط أُكسيداز الزانثين.

الأدوية المستعملة في معالجة الصُداع

(Drugs used in the treatment of headache)

تُعدّ مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs) عماد معالجة الصُداع. وتتطلب الشقيقة (الصُداع النِّصفي: Migraine) غالباً معالجة تخصصية. يمكن تقسيم الأدوية المستعملة لمعالجة الشقيقة إلى مجموعتين اثنتين: معالجة النوبات الحادة والوقاية من النوبات.

الأدوية المستعملة في معالجة نوبات الشقيقة الحادة
قَلوانيات الأرجوت (Ergot alkaloides)
ثنائي هيدروإرجوتامين (Dihydroergotamine) إرجوتامين (Ergotamine) (يُعطى أحياناً في توليفة مع الكافيين)
نواهِض مُستقبلات [-$5\text{-}HT_1$ «التريبتانات»] **($5\text{-}HT_1$-) Receptor Agonists ("-Triptans")**
ناراتريبتان (Naratriptan) ريزاتريبتان (Rizatriptan) سوماتريبتان (Sumatriptan) زولميتريبتان (Zolmitriptan)

إن قلوانيات الأرجوت فعالة أكثر عندما تُؤخذ باكراً عند النوبة، وإذا ما استُعملت بشكل متكرر، فيمكن أن يحدث ارتداد للصُداع. تُؤثر نواهِض مستقبلات ($5\text{-}HT_1$) على الأوعية الدموية داخل القِحف (Intracranial) وعلى نهايات الأعصاب الحِسيَّة المُحيطية، مما يؤدي إلى تضيُّق الأوعية وزيادة إطلاق الببتيدات العَصبيَّة الالتهابية. ويبدو أنها تكون فعالة أكثر لمعالجة نوبات الشقيقة الحادة أكثر من قَلوانيات الإرجوت. إن للسوماتريبتان في شكليه الأنفي (Nasal) والقابل للحقن (Injectable) بدء انطلاق فعل أسرع من الأشكال الفموية.

لقد استُعملت أعداد كبيرة من مركبات تنتسب إلى أصناف دوائية متنوعة للوقاية من الشقيقة. إلا أنه لم يُكتب النجاح لأي منها. فبالنسبة للوقاية المستمرة، تُستعمل مُحصِرات المستقبلات البيتا(β) بشكل شائع.

الفصل الرابع والأربعين

كابتات المناعة

(Immunosuppressives)

تنظيم الصنف

السيكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل

الأدوية السامة للخلية

الأضداد أحادية النسيلة

تنظيم الصنف (Organization of class)

إن الفارماكولوجيا المناعية (Immunopharmacology) هي دراسة استعمال الأدوية لتحوير الاستجابة المناعية. والتطبيق الرئيسي في هذا الحقل للطب الإكلينيكي هو مع الأدوية التي تكْبُت الاستجابة المناعية. تُستعمل هذه الأدوية في معالجة الأمراض المتعلقة بالمناعة الذاتية (Autoimmune) [الوهن العضلي الوبيل (Myasthenia gravis)، والتهاب المفاصل الروماتويدي] وفي زرع الأعضاء.

السيكلوسبورين والميكوفينولات موفيتيل (Cyclosporine and mycophenolate mofetil)

يُثبِّط **السيكلوسبورين (Cyclosporine)** الاستجابات المناعية المتواسطة بالخلايا والأضداد (Antibodies) وهو *دواء الاختيار* للوقاية من رفض الطُّعْم (Transplant).

يُؤثر السيكلوسبورين بشكل خاص في الخلايا التائية (T cells)، مع قليل من التأثير أو بدونه على نشاط الخلايا البائية (B cells) وتُعدّ السُميَّة للكلية هي التأثير الثانوي الرئيسي.

إن التاكروليموس (Tacrolimus) والسيروليموس (Sirolimus) هما دواءان جديدان مشابهان للسيكلوسبورين.

والميكوفينولات موفيتيل هو الدواء الكابت للمناعة الأحدث. ويعطى كطليعة دواء (Prodrug) الذي يُفعَّل ليصبح حمض ميكوفينوليك (Mycophenolic) المركب الفعَّال. وهو مُثبِّط انتقائي بشكل كبير للإنزيم الحاسم في تخليق (De novo synthesis) الجوانوزين (Guanosine). يعتمد تكاثر اللِمفاويات (Lymphocytes) على مسلك للتخليق البيولوجي للبيورين (Purine). تستطيع مُعظم خطوط الخلايا (Cell lines) الأخرى صيانة الوظيفة بمسلك العلاج الإنقاذي (Salvage pathway). ولهذا، فإن حمض الميكوفينوليك هو مثبِّط لِمفاوي نوعي قوي.

الأدوية السامة للخلايا (Cytotoxic drugs)

ثمة بعض الأدوية قادرة على قتل الخلايا المُؤَهلَّة مناعياً. وهذه تقتل الخلايا المنقسمة (Dividing) بشكل مُفضَّل، ولهذا لها المشكلات نفسها التي ناقشناها للأدوية المضادة للسرطان (راجع الفصل 35).

يستعمل الأزاثيوبرين (Azathioprine) والسيكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide) لأجل كبت المناعة.

الأضداد أُحادية النسيلة (Monoclonal antibodies)

يُحصِر البازيليكسيماب (Basiliximab) والداكليزوماب (Daclizumab) الإنترلوكين -2 (IL-2) ـ المتواسط بتنشيط اللمفاويات التائية (T lymphocytes) وهما من الأضداد أحادية النسيلة البشرية ـ الفأرية (Mouse-human monoclonal antibodies) لُمستَقْبِلَة الإنترلوكين -2.

والموروموناب (Muromonab) هو ضد فأري أحادي النسيلة يرتبط مع مُعقَّد البروتين (CD3) على اللمفاويات التائية (T)، مما يُحصِر التعرُّف على المُستضِد (Blocking antigen recognition).

الفصل الخامس والأربعين
الأدوية المستعملة في تخلخُل العَظم
(Drugs used in osteoporosis)

تنظيم الصنف

الإستروجينات

الكالسيتونين

البيسفوسفونات

المؤثرات النوعية الانتقائية لُمستقبلات الإستروجين

العوامل الأخرى

تنظيم الصنف (Organization of class)

لقد تم توسيع اختيارات الوقاية والمعالجة لتخلخُل العظم بشكل كبير في السنوات الخمس الماضية ومن المحتمل الاستمرار في تبدّل هذه الاختيارات في السنوات القادمة. وقد تمت تغطية بعض هذه الأدوية في مكان آخر من هذا الكتاب، ولكن العديد من هذه الأدوية لا يُناسب وضعه مع فئات أخرى، ولهذا وضع هذا الفصل لتجميع هذه المعلومات ووضعها مع بعضها في مكان واحد.

تهدف المعالجة الدوائية إلى كل من الوقاية من فَقْد العظم ومعالجة تخلخُل العظم المُثبت (زيادة كتلة العظم وإنقاص الكُسور).

يُعدّ *تخلخُل العظم* المصطلح المستعمل لمجموعة من الأمراض المتميزة بفَقْد كتلة العظم. وهو الأكثر شيوعاً لأمراض العظم الاستقلابية وأهم سبب في المَرَاضَة (Morbidity) عند المُسنين.

تذكَّر أن العظم بحالة مستمرة في التشكُّل والارتشاف (Resorbing) وتتنوع

معدّلات إعادة النمذجة (Remodeling) بين الأشخاص، وبين العِظام المختلفة، وفي مختلف الأعمار. ويلعب النظام الغذائي والجُهد دوراً رئيسياً في صيانة كتلة العظم.

الإستروجينات (Estrogens)

تمت دراسة الإستروجينات بتفصيل أكبر في الفصل السابع والثلاثون.

تُعزز الإستروجينات احتباس الكالسيوم وتُؤخر فَقْد العظم.
يُستعمل الإستروجين للوقاية من فَقْد العظم بعد سن الإياس (Menopause) وليس للإستروجين فعالية في زيادة كتلة العظم التي فُقدت سابقاً.

الكالسيتونين (Calcitonin)

يُنظم الكالسيتونين، الذي يُنتَج بشكل طبيعي في الجسم، مستويات الكالسيوم من خلال تثبيط النشاط الناقِض للعظم (Osteoclastic) (كسر العظم). يمكن استعمال الكالسيتونين في تخلخُل العظم الموطّد (Established osteoporosis)، ولكن لم تُظهر الدراسات فوائد واضحة لاستعماله. ويجب أن يُعطى تحت الجلد أو بطريق الإرذاذ الأنفي. وللكالسيتونين فعل مُسكّن، والذي قد يكون مفيداً عند المرضى المُصابين بكُسور.

البيسفوسفونات (Bisphosphonate)

البيسفوسفونات
أليندرونات (Alendronate)
كلودرونات (Clodronate)
إيتيدرونات (Etidronate)
باميدرونات (Pamidronate)
ريزيدرونات (Risedronate)
تيلودرونات (Tiludronate)

تُثبط البيسفوسفونات النشاط الناقِص للعظم وتُزيد التَقلُّب (Turnover) والارتشاف (Resorption) وقد ظهر بأنها تُنقص وُقُوع الكُسور.

أظهرت هذه العوامل أنها تُحسِّن كتلة العظم في تخلخُل العظم الموطّد. وهي لاتُمتص جيداً في السبيل المَعِدي المِعَوي، ويتناقص الامتصاص أكثر بوجود الطعام. وقد استُعملت أيضاً في داء باجيت (Paget's disease).

المؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين (Selective estrogen receptor modulators;SERMs)

أُدخلت هذه الأدوية في (الفصل 37) وللمؤثرات النوعية الانتقائية لمستقبلات الإستروجين درجات مختلفة في الفعالية الناهِضة للإستروجين أو المُناهِضة في مختلف الأنسجة.

تمت الموافقة على استعمال الرالوكسيفين (Raloxifene) للوقاية من تخلخُل العظم التالي للإياس (Postmenopausal).

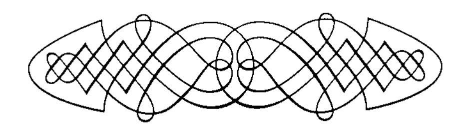
يُعدّ الرالوكسيفين ناهِضاً للإستروجين في العظم ومُناهِضاً في الثدي والرَحِم كليهما. ومن المأمول أنه لا يُزيد وقوع سرطانات الثدي والرحم. ورغم أن استعمال الرالوكسيفين الذي يُنقص وقوع الكُسور لم يُحدَّد بعد، إلا أن التجارب مستمرة. وتستطيع المُؤثرات النوعية الانتقائية لمُستقبلات الإستروجين (SERMs)، مثل الإستروجين، زيادة اختطار حدوث الانصمام الخُثاري (Thromboembolism).

عوامل أخرى (Other agents)

يُستعمل الڤيتامين (D) وإضافات الكالسيوم لمعالجة تخلخُل العظم. وقد يحدث عَوَز ڤيتامين (D) عند النساء المُسنات المحصورات داخل بيوتهن.

وقد أظهرت إضافة الكالسيوم بأنها تُنقِص فَقْد العظم عند النساء في السن التالي للإياس، ولكن لاتُزيد كثافة العظم التي كانت قد حدثت. ويتواجد الكالسيوم بكميات كافية في معظم الأنظمة الغذائية. وتتوافر إضافات (Supplements) الكالسيوم بشكل أملاح متنوعة.

إن إعطاء الفلوريد (Fluride)، بجرعات مُنخفضة، هو قيد الدراسة لمعالجة تخلخُل العظم. وتقترح البيِّنات أنه يستطيع الإسهام بإعادة بناء العظم. أما الجرعات الأعلى، التي اختُبرت باكراً، فإنها تُنتِج عظماً قصيماً (Brittle) للغاية.



الفصل السادس والأربعين
علم السُّموميَّات والتَسَمُّم

(Toxicology and poisining)

مبادئ السُّموميَّات

المبادئ العامة في معالجة التسَمُّم

الدرياقات النوعية

مبادئ السموميات

علم السُّموميات هو دراسة التأثيرات السامة أو المُؤذية للمواد الكيميائية. ويُعنى أيضاً بأعراض ومعالجة التسمُّم واستعراف السُّم.

إن تنوع التأثيرات الضائرة الكامنة وتنوُّع المواد في البيئة يجعلان من السُّموميات علماً واسعاً جداً. وهناك حقول متعددة من السموميات، وتشمل الحقول البيئية (مثلاً، تلوُّث الهواء والماء)، والاقتصادية (مثلاً، الفحص التحليلي للمواد الكيميائية)، والكيميائية الحيوية (مثلاً، سُميَّة الأدوية المستعملة لمعالجة الأمراض عند البشر والحيوانات).

إن المبادئ العامة للتأثيرات الثانوية للمواد الكيميائية هي، في الغالب، نفسها كالتي لمبادئ التأثيرات العلاجية للأدوية.

ثمة بعض التعاريف المتعلقة بالسُّموميات بشكل خاص لم تُغط في المبادئ العامة لعلم الأدوية (الفارماكولوجيا).

السُميَّة الحادة ***(Acute toxicity)*** هي التي تنتج عادة من تناول مُفرد لأي مادة بكميات كبيرة كافية لإحداث أعراض مرضية مباشرة. وفي الدراسات التي أجريت على الحيوانات، تُمثِّل هذه التعرُّض لمادة كيميائية لمدة أقل من 24 ساعة.

السُميَّة المُزمنة (Chronic toxicity) تحدث عادة من التعرض المتكرر لمدة طويلة لمادة كيميائية يكون معدّل دخولها إلى الجسم يفوق معدّل إطراحها (سُميَّة تراكمية). في الدراسات التي أجريت على الحيوانات، فهذه تُمثِّل التعرُّض لمادة كيميائية لمدة أكثر من ثلاثة أشهر.

السُميَّة الفورية (Immidiate) (الأكثر شيوعاً) مقابل ***السُميَّة الآجلة (Delayed)*** تحدث التأثيرات السامة الفورية بسرعة بعد إعطاء مُفرد لمادة كيميائية، بينما التأثيرات السامة الآجلة هي تلك التي تحدث بعد فترة من الزمن [على سبيل المثال، التأثيرات على الجهاز العصبي المركزي (CNS) والعَمى المُسبب بالميثانول (Methanol)].

السُميَّة المباشرة (Direct) مقابل ***السُميَّة غير المباشرة (Indirect)***:
تنتج التأثيرات السامة المباشرة من التأثير السام للمادة نفسها. أما التأثيرات السامة غير المباشرة فهي عقابيل (Consequence) التأثيرات المباشرة، ولكنها لا تُعزى إلى فعل المادة الكيميائية في هذا النسيج. إن مثال السُميَّة غير المباشرة هو القُصور الكلوي بعد الحروق الكيميائية الوخيمة. ينتُج القُصور الكلوي بسبب نواتج تخرّب النسيج، وليس بسبب المادة التي سببت الحرق.

المبادئ العامة في معالجة التسمُّم
(General principles in the treatment of poisoning)

يُعدّ التسمُّم غير المقصود والعَرَضي مُشكلتين طبيتين رئيسيتين. إذ أن كل مادة طبيعية أو تخليقية يمكن أن تُسبب إصابة إذا كانت الجرعة عالية بما فيه الكفاية.

> إن المعالجة الوحيدة الأكثر أهمية للمرضى المتسممين هي الرعاية الداعمة (Supportive care).

وهذا هام جداً. إذ يتوجب عليك معالجة المريض وليس السُّمْ. توفير دعم للمسلك الهوائي وتهوية ودعم ضغط الدم إذا لزم الأمر. إن تحريات السُّموميات في

الدم والبول تأخذ وقتاً ونادراً ما تُبدِّل بالمعالجة التي تقوم بها. إذا عَرَفت السُم، فيكون ذلك جيداً؛ وإذا لم تعرفه، عالج المريض.

لتقليل الامتصاص في حالة الطوارئ، عند المريض عديم الأعراض نسبياً، استعمل الفحم النباتي المُنَشِّط (Activated charcoal).

ثمة ثلاثة إجراءات مستعملة بشكل واسع لإنقاص امتصاص السموم في السبيل المَعِدي المِعَوي: تحريض الإقياء، وغسل المَعِدة، والفحم النباتي المُنشَّط. وحتى يكون ذلك فعالاً، فيجب أن يُحرَّض الإقياء خلال الساعة الأولى من الابتلاع (Ingestion)، ويتم ذلك بشكل أفضل إذا كان خلال الخمس دقائق من الابتلاع. ويتطلب غسل المعدة أن يُنفَّذ خلال الساعة الأولى من الابتلاع. وإن الإقياء المُحرّض بعِرق الذهب (Ipecac) وغسل المعدة يُفرغان المعدة فقط. وإن السم الذي تحرك إلى داخل الأمعاء الصغيرة ليس منزوعاً. ويبقى الفحم النباتي المُنشَّط في السبيل المَعِدي المِعَوي، إذ يمتص السُم الموجود فيه.

وبغية تعزيز الإطراح، يمكن استخدام عدد من الطرق. فالجرعات المتعددة من الفحم النباتي تُنقص العمر النصفي (Half-life) وتُزيد التصفية (Clearance). وإن زيادة باهاء (pH) البول تُعزِّز إطراح الأحماض الضعيفة. يمكن استخدام الديال الدَموي (Hemodialysis) والإرواء الدموي (Hemoperfusion) للمساعدة بنزع العوامل النوعية من الدم.

الدِرياقات النوعية (Specific antidotes)

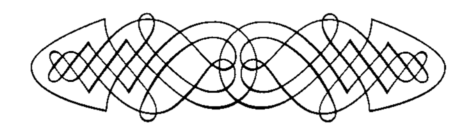
ثمة بعض الدرياقات النوعية متوافرة، بالنسبة لبعض الجُرعات المُفرطة والسموم. وهذه هي مادة الفحص الرئيسية وهي سهلة للتعلُّم نسبياً (وبعضها تعرفه سابقاً).

الذيفان (Toxin)	الدرياق (Antidote)
أسيتامينوفين (Acetaminophen)	N-اسيتيل سيستئين (*N*-acetylcysteine)
الزرنيخ، والزئبق، والذهب،والرصاص (Arsenic, mercury, gold, lead)	البال BAL (ديميركابرول Dimercaprol)
مُحصرات المستقبلات البيتا (β-blocker)	الجلوكاكون (Glucagon)
البنـزوديازيبينات (Benzodiazepines)	الفلومازينيل (Flumazenil)
أول أُكسيد الكربون (Carbon monoxide)	أكسيجين، أكسيجين مُفرط الضغط (Oxygen, hyperbaric oxygen)
الكومارين (Coumarin)	ڤيتامين K (Vitamin K)
السيانيد (Cyanide)	نيتريت (Nitrites)
الديجوكسين (Digoxin)	شُدفات رابطة للمُستضد نوعية للديجوكسين (Digoxin-specific Fab fragments)
إيثيلين جليكول أو ميثانول (Ethylene glycol or methanol)	إيثانول (Ethanol)
هيبارين (Heparin)	بروتامين (Protamine)
حديد (Iron)	ديفيروكسامين (Deferoxamine)
إيزونيازيد (Isoniazid)	بيريدوكسين (Pyridoxine)
المُخدِّرات (Narcotics)	نالوكسون (Naloxone)
النتريت (Nitrites)	أزرق الميثيلين (Methylene blue)
مركبات الفُسفات العضوية (Organophosphates)	أتروبين (Atropine)، براليدوكسيم (Pralidoxime)

تَفَرَّس هذه القائمة واستخرج تلك التي تعرفها مسبقاً. يتوجب عليك أن تتذكَّر أن الفلومازينيل هو مناهِضة مُستقبِلَة البنزوديازيبين (Benzodiazepine) وأن النالوكسون هو مُناهِضة مخدِّرة (Narcotic). ويتوجب أن تعرف أيضاً من الكيمياء الحيوية (Biochemistry) أن الأُكسجين وأول أُكسيد الكَربون يتنافسان على نفس المقر في الهيموجلوبين. ويتوجب أن تتذكَّر من الجهاز العصبي المُستقل أن

البراليدوكسيم يُنقذ إنزيم الأسيتيل كولينسيتراز من مركبات الفسفات العضوية. ويتوجب أن تعرف مسبقاً أن ڤيتامين K هو الدِرياق للجرعة المُفرِطة من الهيبارين. وهكذا، هناك، في الحقيقة، بعض المركبات الجديدة هنا فقط.

ترتبط بعض الدرياقات مباشرة بالسُّم أو تستعدله (Neutralize) فمثلاً، البال (BAL) (داي ميركابرول: Dimercaprol) يستخلب (Chelates) المعادن، والديفيروكسامين يرتبط بالحديد، والضِد أُحادي النسيلة للديجوكسين يرتبط مع الديجوكسين، والنتريت يستعدِل السيانيد. وإن أحد الدرياقات الأكثر أهمية هو استعمال الإيثانول لمعالجة التسمم بالإيثيلين جليكول أو الميثانول. وإن كلا الإيثلين جليكول والميثانول يتأكسدان بالإنزيم نازعة هيدروجين الكحول (Alcohol dehydrogenase) ويتحولان إلى مركبات سامة. وإن الجرعات العالية من الإيثانول تستنفذ فعلياً كل الإنزيم نازعة هيدروجين الكحول، وهكذا فلا تتشكل المُستقلبات السامة للإيثيلين جليكول والميثانول.



المحتويات